LV.

ACTA MEDICA SCANDINAVICA

*

SUB TITULO

NORDISKT MEDICINSKT ARKIV

CONDIDIT MDCCCLXIX AXEL KEY

*

REDACTORES

H. I. BING København
K. FABER København
I. HOLMGREN Stockholm
PETER F. HOLST Kristiania
S. B. LAACHE Kristiania
K. PETRÉN Lund
J. O. SCHAUMAN Helsingfors
T. W. TALLQVIST Helsingfors

REDIGENDA CURAVIT

I. HOLMGREN
Stockholm

213923
8:7:27

COLLABORANT:

In Dania: S. Bang, V. Bie, J. Bock. V. Ellermann, A. Flöystrup, A. Friedenreich, Chr. Gram, S. Monrad, C. Rasch. C. J. Salomonsen, V. Scheel, S. T. Sörensen;

In Fennia: J. Hagelstam, E. A. Homén, V. Pipping, R. Sievers, R. Tigerstedt;

In Norvegia: P. Aaser, Olav Hansen, Fr. Harbitz, Axel Holst, Axel Johannessen, Chr. Leegaard, Lyder Nicolaysen, E. Poulsson, Olav Scheel, Y. Ustvedt, H. J. Vetlesen;

In Suecia: G. Bergmark, J. G. Edgren, I. Hedenius. Thure Hellström, S. E. Henschen, H. C. Jacobæus. I. Jundell, Kj. O. af Klercker, H. Köster, F. Lennmalm, O. Medin, J. Sjöqvist, C. Sundberg, Gotthard Söderbergh.

STOCKHOLM 1921 P. A. NORSTEDT & SÖNER

STOCKHOLM 1921. KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER. 211072

INDEX ACTORUM.

Vol. LV.

Robin Fåhraeus: The Suspension-stability of the blood. Part I—IV. 1

Karl Petrén: Studies in arthritis deformans and other forms of chronic rheumatic diseases of the joints. 229

Folke Lindstedt: Zur Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese der Lumbago und ähnlicher Rückenschmerzen. 248

Th. E. H. Thaysen: Spontaneous variations in the strength of the Wassermann reaction. 281

Gotthard Söderbergh: Nos idées sur les réflexes abdominaux dans la sclérose en plaques. sont-elles exactes? 294

Max Christiansen et Martin Kristensen: Quatre cas de méningite provoqués par le bacille de Pfeiffer. 298

Johan Holst: Glycosuria and diabetes in exophtalmic goitre. 302

Carl Löwenhjelm: Zur Frage der Bedeutung der Rasselgeräusche bei Heilung der Lungentuberkulose. 323

Åke Barkman: Ein Fall von operierter Hirngeschwulst. 333

Eskil Kylin: Brief notes on Hypertonia and Kidney Disease. 368

Carl Müller: Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als klinische Methode. I. 381

Carl Müller: Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als klinische Methode. II. 443

Henry Marcus: Totale Aphasie bei Herd im Temporallappen 486

S. Kjelland Mördre: A Case of Diabetic Coma with Renal Insufficiency. 511

Nic. Johannsen: Fall von tuberkulöser Meningitis mit atypischen Symptomenbild. 518

Eskil Kylin: Sur quelques cas illustrant la pression artérielle dans l'état pré-néphritique 525

Hilding Bergstrand: On the Structure of Bacteria. 529

H. C. Jacobæus: On insufflation of air into the spinal canal for diagnostic purpose in cases of tumors in the spinal cord. 555

Gunnar Kahlmeter: Comment se produisent les déviations arthritiques? 564

Karl Bierring: Variations in the Number of Erythrocytes in Normal Persons. 584

V. Bie: The Prognosis of Broncho-Pneumonia. 589

H. C. Gram: Systematic examination of the blood in hemorrhagic diathesis. 603

Karl Petrén et Edith Otterström: Sur la question de l'étiologie et de la pathogénie de la sciatique. 614

Ernst Salén: A contribution to the clinical differential diagnosis of endarteritis mycotica of the trunc of art. pulmonalis. 631

R
31
Au6
v.55

The Suspension-stability of the blood.

By

ROBIN FÅHRÆUS.

CONTENTS.

Part I (Historical Review).

Page
Introduction 3
CHAPTER I. The importance of the buffy coat in the history of general pathology 8
CHAPTER II. The clinical importance of the buffy coat . . . 26
CHAPTER III. The development of the chemistry and physics of the buffy coat 44

Part II.

CHAPTER IV. The suspension-stability of the blood under different physiological and pathological conditions, especially during pregnancy 70
CHAPTER V. The physico-chemical causes of the reduction of the suspension-stability of the blood 92
  A. The causes of the increased sinking velocity of the red corpuscles 95
  B. The causes of the agglutination of the red corpuscles 114
  C. The rouleaux formation as physico-chemical phenomenon 145

Part III.

CHAPTER VI. The reduction of the suspension-stability of the blood from some physiological and pathological points of view, especially with regard to the origin of thrombi . . . 158
CHAPTER VII. The importance of the suspension-stability of the blood for the nature of the corpse coagula 182

Part IV.

CHAPTER VIII. The effect of heat treatment on the suspension-stability of the blood 189

PREFACE.

In the course of this investigation I have, in several ways and from different persons, met with encouragement which it is a pleasing obligation to acknowledge.

In the first place I have to mention my former teacher, Professor HJ. FORSSNER, whose stimulation has been valuable to me from the beginning of my work. To Doctor TH. MADSEN, Chief of the State Serum Institute of Denmark, where I began the experimental treatment under the most favourable conditions, I wish to express my sincere gratitude. Especially I have to thank Professor J. SJÖQUIST. The greatest part of the investigation, in which he has taken the most generous interest, has been carried out in his laboratory, the Chemical Institution of the Royal Caroline Institute of Sweden. I am not less indebted to the Laborator of the same institution, Doctor E. HAMMARSTEN, for his friendly support in many respects.

Gratefully I look back on the time when I studied the chemical micro-methods of the late Professor I. BANG under his own inspiring guidance.

For the readiness with which material has been placed at my disposal I am indebted to various chiefs of the Clinics of the Royal Caroline Institute, of Hospitals in Stockholm, and of the State Medical Institute of Sweden.

My thanks are due also to my fellow-students J. NORBERG, A. WESTERGREN, E. PERMAN and S. RICHTER, who have kindly allowed me to employ certain results of their investigations upon the suspension-stability of the blood.

Finally I wish to mention that Professor E. HOLMGREN has helped me with the taking of micro-photographs; that Professor S. ODÉN has allowed me to consult his experience in some physico-chemical matters; and lastly that my friend Doctor G. LILJESTRAND has sacrified much of his valuable time in correcting the proof-sheets of this paper for print.

Stockholm, March, 1921.

Robin Fåhræus.

The Suspension-stability of the Blood.

By

ROBIN FÅHRÆUS.

Part I. Historical Review.

Introduction.

One of the most elementary properties of the blood, from a physico-chemical point of view, is that it constitutes a suspension. The blood-corpuscles may be said to be suspended in plasma.

By a suspension is understood, as we know, a fluid containing equally distributed particles of another substance. The most important attribute appertaining to a suspension as such, is the degree of its stability, whereby is meant the greater or lesser tendency of the particles to retain their equal distribution within the fluid. In those suspensions in which the suspended particles are of higher specific gravity than the suspension medium — as is the case in the blood — the stability may be said to be inversely proportional to the speed at which the particles subside.

The principal theme for the present research is that the subsiding speed of the blood corpuscles differs under various physiological and pathological conditions to a very great extent — in other words, that *the suspension-stability of the blood is subjected to considerable and constitutional changes.*

Modern works dealing with this subject are scarce. Manuals contain little or nothing in this respect, and the few essays in periodicals which touch on this question have only dealt with one or another viewpoint of the problem and lack proper connection.

This circumstance is surprising for two reasons. Firstly, the question of the stability of suspensions is a central point in the modern colloid chemistry, which has been so beneficially applied in the case of many biological problems, and secondly, the question as a whole has been the subject in the older school of medicine of great attention.

At earlier periods of the development of medical science there were certainly lacking all the microscopical, physical, chemical, serological and bacteriological methods of research, of which the modern schools avail themselves; but, on the other hand, there was much richer material for observation of the macroscopical nature of the blood. And this, thanks to blood-letting, which from time immemorial up to the middle of the last century was without comparison that remedy most favoured by the medical profession and which was made use of in nearly all derangements in the state of health and also extensively by healthy people as a general preservative.

In most diseases the evacuated blood had quite a different appearance to that when in a state of health. When coming from a sick person it secreted a whitish substance of solid consistency which was absolutely lacking in the blood taken from a healthy person, but which in more severe cases of illness could perhaps take up more than half of the liquid volume evacuated. This substance which could change in quantity, always secreted itself, however, when it made its appearance, in the form of a superficial layer above the rest of the bloodcake which was normally conditioned. This layer was the so-called *crusta sanquinis*, or, the *buffy coat.*[1]

The most important cause of the origin of this phenomenon was this, that the subsiding speed of the blood corpuscles was increased. The appearance of the blood cake thus showed various degrees of that property in the blood which I have called its suspension-stability. *The buffy coat was a sign indicating that the suspension-stability of the blood was reduced.*

---

[1] Amongst other terms for the buffy coat may be mentioned: *Crusta* (*corium pseudomembranacea*, *lardacea*, *adiposa*, *pellea*, *alba.* The most usual name which really only characterised a certain type of buffy coat was *crusta inflammatoria* or *phlogistica.* On account of the especially thick development of the buffy coat in lung-complaints, it was also called *crusta pleuritica.*

Buffy coat, *buff*, *size*, *inflammatory pellicle*, or *buffy blood*, *sizy blood.*

Faserstoffhaut, *Faserhaut*, *Lederhaut*, *Entzündungshaut*, *weisser Kuchen.* The crusted blood was usually called *zerfallenes Blut*, also *entzündliches Blut.*

Couenne du sang, *caillot blanche* (*veterinary medicine*), or, *sang couenneux.*

Cotenna.

Crosta inflammatoria.

Späckhud.

There is probably no observation in the history of medicine which has played such a big part as has this phenomenon.

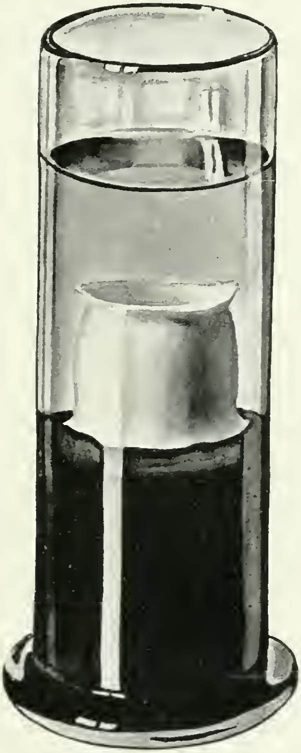


Fig. 1. The buffy coat.

The white layer of the blood clot formed for generation after generation for more than two and a half thousand years the fundamental fact, thanks to which the solution was thought to have been found to what has in all times been the burning problem of the nature of disease and the remedy therefor. The fundamental theory of the pathological philosophy of antiquity and the middle-ages and the greater part of more modern times was the *humoral pathology*, according to which all diseases were ascribed to alterations in the body fluids. This theory was not, as we generally imagine, a rootless abstraction, but was founded on the fact that the unhealthy blood, by reason of the presence of the white layer, differed so conspicuously from the healthy blood. Consequently there is scarcely a medical work of older date of general clinical or pathological interest in which one does not find a description of this alteration in the blood. As late as during the first half of the nineteenth century the buffy coat formed one of the questions most written about in the theory of medicine. As an example, an opinion of the French scientist DENIS in his monograph on the chemistry of the blood (1838) may be given:[1]

»Dans tous les temps, la formation de ce qu'on a appelé la couenne du sang a été expliquée de beaucoup de manières. On a publié sur elle une foule d'écrits. Il se passe même peu d'années sans qu'il paraisse un travail qui la concerne. Mais autant d'explorateurs, autant d'opinions. Un tel état d'incertitude, sur un sujet qui pique vivement la curiosité, l'importance qu'on paraît attacher à la modification qu'éprouve alors le sang, et les inductions patologiques et therapeutiques qu'on a voulu en tirer, m'ont fait porter mon attention sur l'état couenneux avant tout autre état morbide.»

This opinion may be taken as a motto for hematological research towards the middle of the last century. There is scarcely anything remaining at the present day of all this laborious work.

It is, to be sure, not unparalleled in the history of medicine that a certain sphere of knowledge lies forgotten, to be rediscovered after a longer or shorter period. Auscultation, percussion, rhinoplasty, transfusion may here be called to mind. But all these regained losses lie comparatively far back in time. The buffy coat was, on the contrary, a living truth for our forefathers at the very time when modern scientific work had already begun.

It is of course natural that all the theories which have been set up in respect to the buffy coat have gone the way of most theories; but it is worthy of remark that the knowledge of the phenomenon itself, its causes and practical consequences, has almost entirely disappeared from the consciousness of modern science. The only satisfactory explanation of this is that the question as a whole was of no importance from a practical and theoretical point of view. I am convinced that this is far from being the case. I believe that on the ground of a literary study alone it must be said that the crust cannot be a chimera. What, however, has still more supported my opinion is my own study of that quality in the blood which has above been pointed out to be and which in the following will be shown to be the chief cause of the buffy coat, namely, the reduced suspension-stability. My conviction has been strengthened by a circumstance in itself of no consequence, viz. that my research in important parts has been carried out without knowledge of the older literature.

---

[1] DENIS, Essai sur l'application de la chimie à l'étude du sang de l'homme. Paris 1838. p. 284.

The explanation of the arrangement of the following work lies in this fact. I have given my own researches the form of a detached study, although to a great extent they only confirm or support results already obtained and as a special division I have given a history of the buffy coat. On account of the extensiveness of the subject, I have hereby been obliged to confine myself to certain principal viewpoints.

First I have tried to give a representation of the importance of the crust for the history of development of general pathology. This historical study shows how the ideas of former times of natural science — which are so often critizised in our day — may originate from observations of which modern science is ignorant.

Furthermore, I have thought that a survey of the clinical importance of the buffy coat might arouse a certain amount of interest, as I have reason to presume that the study of the suspension-stability of the blood will perhaps be taken up again to no little extent, although under different forms.

As the principal part of my own work has been devoted to endeavouring to explain the causes of the alterations in the suspension-stability of the blood, it has finally been necessary to show the important results which the older literature contains concerning the cause of the crust. Broadly speaking, I have confined myself to those researches which in my opinion are of permanent scientific value.

CHAPTER I.

The importance of the buffy coat in the history of general pathology.

In the theory of matter propounded in the Grecian natural philosophy, such as established by Empedocles (about 490—430 B. C.) and further developed by Aristoteles (384—323 B. C.), there were four fundamental substances which appealed to the senses through the fundamental qualities, which distinguish each of them:

The air — warm and humid.
The water — cold and humid.
The fire — warm and dry.
The earth — cold and dry.

These four principal substances or elements composed all things living and dead. There were four fluids in the human body which were analogous to the same, corresponding thus:

The air — the blood in ancient, limited sense (sanguis).
The water — the phlegm (phlegma, pituita).
The fire — the yellow bile (cholera, flava bilis).
The earth — the black bile (melancholia, atra bilis).

When intimately mixed with each other, these four fluids formed the liquid contents of the blood vessel system, i. e. what we call blood.

As will be shown in the following, this has been the physiological basis of discussion and the foundation for all medical reflection for upwards of two thousand years. As long as the ideas of Empedocles and Aristoteles ruled in natural science, so long was the science of medicine under the sign of the four fluids. Indeed, it is probable that it was in the medical application that the element-theory of the Grecian natural philosophy exercised the greatest influence over cultural development in the West. One wonders how it was possible that a philosophical system, so faulty at bottom, could send forth such a vigorous shoot into a practical discipline such as medical science is, and which, even at the time of its most primitive practice, had, to some degree, to be founded on observations from nature.

The explanation of this is that the theory came very near to reality. The Grecian hematology, which probably appears so fantastic to most modern readers, stood in agreement with the sense of reality which, in other respects, is such a characteristic feature in the medical science of the Greeks.

The contents of the blood vessels, emptied by opening the veins, certainly appear at first sight to be a uniform fluid, but is shown after a short lapse of time to be composed of several constituent parts. As the blood dies off through the cooling influence of the air outside of the organism, these diverge from their intimate union. The black bile collects at the bottom (the dark-coloured lower portion of the blood cake), the blood in a limited sense of the word, sanguis, rises towards the surface (the upper portion of the blood cake, florid from the oxygen of the air); the yellow bile gradually begins to free itself (the serum pressed out from the blood cake); the phlegm does not secrete itself spontaneously in healthy blood, but it is all the same present as the connective substance proper in the blood cake (fibrin). The Greeks knew that by shaking healthy blood, the lastnamed fluid could be separated, and thereby the whole be prevented from clotting.[1] In unhealthy blood, however, the phlegm collected in a more or less thick layer on the top of the blood cake, which was of course interpreted as being a consequence of this substance having increased.

The nature of the shed blood was the prototype for the ancient humoral pathology. Diseases were supposed to have arisen from the cessation of the normal mixture of the 4 fluids through outward influences such as colds, faulty diet, etc. As the evacuated blood showed, the most usual fault was the increase of phlegm. This cold and humid fluid can no longer be subjugated by the remaining fluids as its quantity has been pathologically increased, but separates and congeals in the bloodchannels, thereby stopping up the same. The object of nature's self-healing power is to restore the composition of the fluids to the normal one. The organism seeks by »coction» to prepare the phlegm so that it can be secreted from the body in the form of vomit, mucous evacuation, pus and so on. The premises given, gave rise to the not entirely false idea that e. g. expectoration in the case of inflammation of the lungs consisted of dissolved sizy material. This inference was surely supported by the observation that in different diseases the quantity of the secretion was often in proportion to the thickness of the crust in the venesected blood. Both were, for instance, in the disease mentioned especially strongly developed.

---

[1] Corpus Hippocraticum. De musculis. 8. HIPPOCRATES' writings translated into Swedish. Löwegren. Lund. 1910. Vol. 2. p. 560. See also HAESER, Geschichte der Medicin. Jena, 1875. Vol. I. p. 220.

The secreted and congealed phlegm in the blood channels was of course only another name for the fibrinous coagula which are likewise strongest developed in those cases where the blood obtained by venesection in the case of a deadly disease gives rise to a thick buffy coat. Whether the Greeks drew conclusions from the nature of the contents of the bloodvessels alone, or whether, in opposition to the statements given in literary works on the history of medicine, they observed the same by means of postmortem examination cannot be further discussed here.

Let us now consider if from this viewpoint — namely, that a material substratum of truth was to be found in the theory — the general pathology of the Grecian school of medicine gains an import in which, as far as I can understand, it is otherwise totally lacking.[1]

Even EMPEDOCLES himself who with his many-sided and splendid activities also combined the art of a physician, had given his theory of the four elements a biological application. He held that life was maintained by combination of the 4 elements, death arose through separation of them. The blood, the vehicle of life and the organ of thought, consisted of equal parts of them all. Illness arose through a derangement of this equality.[1]

---

[1] The explanation here given of the Grecian hematology is lacking in modern accounts of the ancient history of medicine. Its correctness is, however, confirmed by the opinions of humoral pathologists of the eighteenth century, who by reason of their having views in common have been able to take up the train of thought natural to antiquity. See, for instance, BOERHAAVE, Prælectiones academicæ in proprias institutiones rei medicæ, ed. Haller. Gottingæ. 1739—1744. Vol. 2. p. 329, or, QUESNAY, Traité de la saignée. Paris. 1750. p. 405.

It is this fundamental idea which is developed in the chief documents to our knowledge of the time when the Grecian school of medicine flourished, those writings which bare the name of HIPPOCRATES' (460—377 B. C.).

In the celebrated treatise on human nature the fundamental principle of general pathology is thus summed up:

»The human body contains blood, phlegm, yellow bile and black bile, and it is these which constitute her bodily nature and which are the origin of sickness and health. The human being is healthiest when these elements with respect to combination, strength and quantity stand in well-proportioned relationship to one another and are as much as possible intimately mixed; whereas she suffers when anyone of these matters is present in too small or too great a quantity or has separated and is not combined with all the rest.»[2]

Out of these 4 fluids phlegm was, as already mentioned, incomparably of most importance. It is this fluid which governs the whole of the Grecian theory of disease. Phlegm was held to have its seat in the brain, which idea probably originated from the fact that of all the tissues of the body the substance of the brain is that which has most resemblance to the buffy coat substance (fibrin), and by its fluxion from the head causes the most widely-differing diseases, amongst others all those which are accompanied by fever.[3] A few examples from special pathology show how the Greeks in various cases imagined the action of the phlegm.

»*Angina* arises when in the winter or spring a copious, sticky flow from the head streams into the veins of the throat and these on account of their width attract a large quantity hereof. When this fluxion, which by nature is cold and sticky, has by obstruction shut off the channels for the air and the blood, it causes the near-lying parts to congeal, and makes the flow of blood irregular and stagnant on account of its capacity for forming obstruction and for its coldness.»[4]

---

[1] WINDELBAND, Geschichte der antiken Philosophie. München. 1912.

[2] Corpus Hippocraticum. De natura hominis. 4. HIPPOCRATES' writings translated into Swedish. Löwegren, Lund, 1909. Vol. 1. p. 554.

[3] loc. cit. De locis in homine. 27. Vol. 2. p. 41.

[4] loc. cit. De ratione victus in acutis. Appendix. 6. Vol. 1. p. 80.

The sacred illness (epilepsy) is not, as charlatans maintain, of divine origin any more than other illnesses. Its symptom-complex may arise from the condition of phlegm in the body. »All these ills arise when the cold phlegm flows into the blood which is warm. It cools the blood and causes it to stagnate; if fluction is abundant and the phlegm thick, then death follows immediately, for it overcomes and coagulates the blood by its coolness.» Whilst little children and aged people seldom get over this illness, the prospects for middle-aged patients are brighter. »The veins are capacious and full of warm blood and the phlegm cannot master this, neither can it cool the blood so that it coagulates but the phlegm itself is conquered and soon mixes itself with the blood.»[1]

The white phlegm sickness corresponds in all probability to nephritis with accompanying edema. »This sickness is caused by phlegm when the body has become impure therefrom after prolonged fever, and the phlegm has not been purged out, but has cast itself into the soft parts of the body. This phlegm is in nowise whiter than other phlegm, but the skin appears whiter for the blood is more watery from much phlegm and has not its fine colour in the same degree.»[2]

»*Pneumonia* arises when the lungs — after the phlegm and the bile have moved and been heated — on account of the heat attract these substances from near-lying parts and thereby increase the supply already at hand. — — In such a case it is advisable to open a vein on the arm, the so-called splenetic vein or hepatic vein, according to whether the seat of the disease is on the one or the other side. In this way the pain is mitigated both in the side and in other places, for the bile and the phlegm found in the morbidly altered blood in the vein is emptied for the most part at the same time as the blood.»[3]

Pneumonia is, as we shall see in the following, one of those typical diseases in which the blood coagulates during secretion of a thick fibrin layer. The yellow bile, which here and in several other places is mentioned together with the phlegm as cause of the illness, appears even to be increased in the venesected blood as the two-layered blood cake generally contracts more strongly — but, as will be shown in the following, not always — and consequently presses out more serum than the normal one does.

---

[1] loc. cit. De morbo sacro. Vol. 2. pp. 53—68.
[2] loc. cit. De affectionibus. 19. Vol. 2. p. 9.
[3] loc. cit. De morbis liber I. 27 o. 28. Vol. 1. pp. 604—605.

If the Hippocratic healing-art at the time of the fall of the old world was saved for a new age, then it was above all thanks to GALENUS (129—201 A. D.), the last of the great physicians of antiquity.

GALENUS combined in his monumental work the whole medical culture of the Greeks and arranged the same with much speculative subtlety in that system which was to defy time in an incomparable manner. HIPPOCRATES' theory of the 4 fluids was developed in the writings of GALENUS to the highest degree of theoretical perfection, but lost at the same time its empiric simplicity. The conceivable combinations which by increase of one or two of the fluids could alter the normal nature of the blood were eight in number. There were consequently eight »Dyscrasias» which could give rise to diseases.[1] In spite of the artificiality which was here and, moreover, in many other cases expressed, GALENUS was a keen observer and has, as we know, enriched anatomy and physiology by several discoveries. Interesting for us is the fact that in the works of GALENUS we find the earliest description of the buffy coat[2] which has been preserved up to our times.

The theoretical system of GALENUS was both on account of its imposing extent and its complicated structure calculated to appeal to people of the middle-ages, and during that period the Hippocratic humoral pathology reigned supreme, in the form given it by GALENUS, over all other medical theories. As in all periods of cultural decline, orthodoxy took the place of research. Dogmas were developed in the direction indicated by GALENUS and medical science stood practically still for upward of a thousand years. Astrology and magic, which lent such a confused and motley character to the medical science of middle-ages, belonged, it is true, to another province. One of the contacts maintained with reality was, however, the study of blood which had been emptied out by means of blood-letting. Conclusions were drawn from the nature of the same as to the composition of the fluids within the organism. If the buffy coat occurred, then it showed that the cold and humid phlegm had increased.[1]

---

[1] HAESER, loc. cit. Vol. 1. p. 368.

[2] GALENUS, De elementis ex Hippocrate, Opera omnia Ed. Kühn, Lipsiæ. 1821, Vol. 1. p. 496.

The sixteenth century, which was a new period of development in so many other respects, has been shown with respect to conception of diseases to have remained, with but few exeptions, at the standpoint of the ancients and of the middle-ages. Thanks to the revival of classical study, medical men came into direct contact with the classical prototypes, and, as a fruit of the printer's art, the ancient humoral pathology penetrated into the common peoples' conception. EMPEDOCLES' theory entered into the consciousness of the general public in the distorted form of popular medicine, and all were acquainted with the importance of the fluids in respect to health and sickness.[2] As a relic from the general culture of this century, we have the still prevailing indications for the different temperaments. Every person was held to have a predisposition for some particular disease, depending on the predominance of one of the fluids.[3] One still speaks in the transferred, psychological sense of the word of the phlegmatic, sanguinal, choleric and melancholic temperaments. The development of anatomy during this century through the works of VESALIUS remained without direct influence on general pathology. VESALIUS himself could not, for instance, divest his mind of the error that the fibrin coagula, met with in the section of the bloodvessels, were composed of the phlegm proceeding from the brain.[1]

---

[1] DIEPGEN, Geschichte der Medicin. Berlin und Leipzig. 1914. Vol. 2. Comp. pp. 36 & 47.

[2] TROELS LUND, Sundhetsbegreber i Norden i det 16 aarhundrede. København. 1900.

[3] The Swedish collection of peasant's maxims of 1662 gives a good idea of general culture in respect of natural and medical science from a somewhat later period. The contents of physiological chemistry are thus summed up:

›Man is fashioned from 4 elements | Earth | , | Water | Air | and Fire | and takes his nature from that he has most of. From the earth which is cold and dry | he becomes melancholy | heavy and earthy | is likened to the nature of antumn and earth.

From water is man cold and humid | white colour | phlegmatic | likened to the nature of water and winter.

From wind he is warm and red | beautiful | sanguinal | is likened to the nanature of spring and air.

From fire he is hot and dry | modest | choleric | is likened to the nature of summer and fire.›

(›Menniskan är skapt aff Fyra Elementer | Jord | Vatn | Väder och Eeld | hvilket ibland thesse fyra | hon hafver mäst aff | thereffter får hon sin Natur. Aff Jorden som är Kåld och Torr | bliffuer Melancholicus | tung och Jordachtigh | lijknas vidh Höstens och Jordens Natur.

Aff Vatnet är Menniskian kald och vååt | hvit Färga | Flegmaticus | lijknas vidh vatnsens och vinterens Natur.

Aff Vädret är hon varm och rödh | deyeligh | Sanguineus | liknas vidh Våren och Vädrens Natur.

Aff Eelden är hon heet och torr | blyghachtigh | Cholericus | lijknas vidh Sommarens och Eeldens Natur.»)

In this work one gets a very drastic picture of the indications and technic of blood-letting. The following extract shows that they did not hereby act quite in the blind:

Although the ancient humoral pathology up to the end of the sixteenth, and also a good way on into the following century, was considered to explain satisfactorily the nature of disease as far as the majority of physicians and the general public were concerned, yet there were, all the same, forerunners of a modern conception of disease to be found. PARACELSUS at the start of the sixteenth century and HELMONT at the close of the same entered into violent opposition against the traditional doctrine of the 4 fluids as a foundation for pathology.

Medically uneducated, but with an intuition which placed him hundreds of years before his time, PARACELSUS interpreted the predominance of one or the other fluid not as a cause, but as a result of the disease, which he interpreted as an immaterial process. »Sind es Humores, so sind sie doch nur von der Krankheit geworden und die Krankheit nicht von Ihnen; und darum dass sie praedominieren, so sollen sie Causae Morbi sein.»[2]

HELMONT who sought to build up a pathology on the basis of the chemistry of that time, a science which was brought, and not least by himself, a great deal forward, considered, even as did PARACELSUS, that the apparent alterations in the blood were secondary in relation to the diseases which in their turn arose from an acidity of the fluids, caused, for in-

---

»When thou hast let blood.
So let the blood stand so long |
Till it becomes cold | and so shalt thou understand |
That then thou canst see the nature of the blood |
And what blood-letting have for power.»

It ought to be added here that humoral pathology has survived to the present day among old Swedish country people. Blood-letting is constantly used in popular medicine and it occurs still that the white crust is considered as indicative of »sick blood».

[1] HAESER, loc. cit. Vol. 2. p. 41.

[2] THEOPHRAST VON HOHENHEIM (Paracelsus), Sieben Defensiones und Labyrinthus medicorum errantium. 1538. Ed. Sudhoff, Leipzig, 1915, p. 79.

stance, through an »error loci» of the acid of the stomach, discovered by HELMONT. He showed experimentally that sizy matter can be produced in the blood by an admixture of acid.[1]

These phenomena, however, stood isolated, and had no great influence on the next following development.

This was instead determined by an event unique in its consequences, and which is usually regarded as a boundary line for a new period in the history of medicine, namely, the circulation of the blood, discovered by HARVEY (1628). This discovery, so revolutionising for physiology, became as well of the greatest importance to general pathology. Such errors as that which maintained that the phlegm from the brain could flow down into the lungs, or that it could form an obstacle in the arteries for the flowing through of the pneuma belongs to the past. But the reform in the general conception of disease was still not so great as one would have thought. The knowledge concerning the circulation of the blood could, of course, not bring about any alteration in the fact which constituted the bearing-ground in the ancient humoral pathology, namely, that the blood in most diseases was affected by the appearance of the so-called phlegm. This observation gained, on the contrary, added interest when the capillary circulation prognosticated by HARVEY, had been by direct inspection established by MALPIGHI 1661.

There was nothing new in the term blood, used by HARVEY in his writings to denominate the whole of the fluid contents of the blood-vessel system. In this general sense the word was often used even in the earlier literary works on medicine, such as in the writings of HIPPOCRATES. The sixteenth century anatomist EUSTACHIUS (†1574) points out, for instance, that the combination of the 4 fluids is often called blood after the most characteristic of them, but, as he expressly adds, one must not forget that the 3 other ones as the section showed are always to be found present in the veins and they could also be predominant in quantity.[2]

The great progress in the knowledge of the composition of the blood was made some ten years after the discovery of its circulation, when MALPIGHI in connection with the proving of the capillaries discovered the most important form-element of the blood, the red blood corpuscles. But as is often the case with great discoveries, the importance of this discovery became exaggerated. The coagulatory capacity of the blood was transferred to the blood corpuscles. In conformity with the opinions of most of the eighteenth century writers the blood consequently consisted of but two constituent parts, corpuscles and serum.[1] As a result of this interpretation which was, moreover, prevalent until far into the nineteenth century,[2] the buffy coat was thought to consist of quite a newly-formed substance. It was held to be a converted product of blood corpuscles or of serum, which idea naturally purported a retrogression from that of the ancients, but which did not give the phenomenon a less prominent place in pathology.

---

[1] HAESER, loc. cit. Vol. 2. p. 356.

[2] EUSTACHIUS, Libellus de multitudine, sive de plethora. Ed. altera, Lugduni Batavorum. 1746, pp. 31—32.

Let us now further examine the rôle which the buffy coat played in the so-called *new humoral pathology*,[3] which about the middle of the seventeenth century succeeded that of the ancients and which for more than two hundred years to come was to govern medical science. I shall disregard the vital and nerve pathological currents which at the close of the eighteenth century caused much commotion, but which on account of their weak connection with the world of phenomena were but of a transient nature. It must be pointed out that the new humoral pathology was not as that of the ancients a uniform, doctrinal system, but included many confessions, of which I can here give an account of but a few of the most representative ones.

The great English physician THOMAS SYDENHAM (1624—1689)[4] will here be mentioned first. HARVEY's discovery does not seem to have had any very great influence on SYDENHAM's conception of disease. He does not on the whole give much place in his writings for theoretical pathology, as a conscious reaction against synchronous extravagances in that line. One has, nevertheless, no difficulty in forming an idea of the picture of the nature of disease which he created for himself. Here, as is the case with HIPPOCRATES, the only master SYDENHAM acknowledged, buffy coat takes a central place. The common cause of many acute diseases differing so widely from each other as pleuritis, rheumatism of the joints, angina and small-pox is, he says, *inflammation of the blood.* The two signs which indicate that the blood is inflamed is the presence of buffy coat in the venesected blood and the fever. But buffy coat is not only a symptom, the substance whereof it consists is the matter which produces disease; the fever, on the contrary, is the most important means at natures disposal for subjugating the same. The symptomatic characteristics of diseases are dependent on the shades of difference in the alteration of the blood, which are out of reach for our research. In angina, for instance, the stuff of disease is deposited in the pharynx; gonorrhea, which is also regarded as based on the inflammation of the blood, is interpreted as being a milder form of syphilis on account of the bad matter in the former disease dispersing in the form of pus. In his account of pleuritis SYDENHAM especially dwells on the appearance of the buffy coat. When the evacuated blood congeals, it is covered as if with a layer of melted tallow. It also resembles pus but is not fluid as this latter. It is in consistency as tough fibrous skin.[1]

---

[1] HEWSON. Works ed. with an introduction and notes by GULLIVER. London 1846. See introduction.

[2] See MÜLLER, JOHANNES, Beobachtungen zur Analyse der Lymphe des Bluts und des Chylus. Annalen der Physik und Chemie. 1832. Vol. 25. p. 537.

[3] See VIRCHOW, Hundert Jahre allgemeiner Pathologie. Festschrift zur 100-jährigen Stiftungsfeier des medizinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelms-Instituts. Berlin, 1895, p. 589.

[4] SYDENHAM, Works ed. Swan, London, 1753.

SYDENHAM's influence on the Continent was extended by his great admirer BOERHAAVE (1668—1738). The latter was not only a clinical surgeon but perhaps more especially a theoretical pathologist and sought hereby his basis of discussion less in chemistry than in physiology. BOERHAAVE's theory of disease stands under what one might almost call an overwhelming impression from the discovery of the circulation of the blood. But the resemblance to HIPPOCRATES' humoral pathology is none the less profound. Nearly all diseases are disturbances in the circulation which arise from the blood becoming thicker and congealed. The most important difference in point of principle is that the centre of gravity is removed from the central to the peripheral blood channels.

Let us quickly peruse the description of inflammation in the celebrated aphorisms.[1] The pathological process which is the root of many evils, consists of a stagnation of the blood in the capillaries (or in the lymphatic vessels). The stagnation in the capillaries occurs either because these have become narrowed through outward influence, mechanical or chemical, or because the blood has become more thickly-flowing. The cause of this may again be that the thinner part has been separated off in too great a quantity by perspiration, urine, diarrhea. When the more solid constituents of the blood through one or other of these causes stick fast in the finest subdivisions of the bloodvessels, then the arteries in proximity thereto become distended through the forcing of the blood from the heart. Redness and pain arise in the inflamed area therefrom. The solid and fluid parts are pressed against each other, from which hardening ensues. In the vessels still standing open, but pressed in from all sides, the flow of blood is increased in speed; the increased friction causes the heat. As far as one can judge, the basis of discussion for the theory in its entirety has been the observation which is thus described: — *The blood streaming out through the well-opened vein and taken up into a vessel forms, as it congeals, a white, hard, thick and stiff skin, not unlike pig-skin.* According to the violence of the process, which among other things is marked by the degree to which this phenomenon is expressed, the fate of the inflammation will be a different one. 1) In the mildest cases the obstructive matter is brought to a fluid state and is borne away in the flow of blood. 2) If, on the contrary, it cannot be released in this way, then it is melted down to pus (pus bonum), 3) in more severe cases of stagnation, and when the fluids are sharp, gangrene ensues. 4) A special form of inflammation appears in the glands only, when the matter causing the inflammation is especially solid and tough. It then forms a hard, callous tumour in the gland called Scirrhus, which with time may develop into cancer.

---

[1] SYDENHAM, loc. cit. p. 253.

Boerhaave exercised a phenomenal influence during his lifetime and this was transmitted after his death through many of his prominent followers. Especially renowned and translated into German, French and Portuguese was Huxham's

---

[1] Boerhaave, Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis. 1709. German translation. Berlin. 1763. p. 146.

(1694—1768) Essay on Fevers,[1] in which the master's theory of fevers is developed with much perspicuity. Certain fevers such as pleuritis and arthritis afflicted more especially those persons who suffered from plethora (fullbloodedness), an unhealthy disposition which at that time played an important part. The blood was characterized by the fact that the quantity of corpuscles was increased and the blood serum stickier. Hereby arose increased friction in the blood-vessels and consequent heat which drove away the thinner components of the blood and made those remaining still thicker. Through this circulus vitiosus the heat was still further increased. As experiment has proved, higher temperature has the capacity of coagulating the serum of the blood. The buffy coat in fevers is nothing but a layer of serum coagulated by warmth, the abundance of which in agreement with the demand of the theory stands in proportion to the violence of the fever. All local symptoms in fevers such as rashes and inflammation are explained by HUXHAM even as by BOERHAAVE as depending on the fact that the matter of the buffy coat sticks fast to the walls of the capillary vessels.

Another follower of BOERHAAVE was GAUBIUS (1704—1780) who published the first manual in general pathology (1758). As this work was used for instruction at the German colleges till far into the nineteenth century (e. g. by the young VIRCHOW) and thus gives a general idea of the position of buffy coat in pathology during the period from which modern medical science has developed, I will herewith give a quotation. It contains nothing new above that which has already been spoken of, but gives in a few words a living picture of those difficulties which it was held that the organism on recovery had to overcome. After having pointed out that the sizy blood by its stoppage in the bloodvessels gives rise to disturbances in all glandular functions, many kinds of tumours and skin diseases, GAUBIUS says: »Die meisten daher entspringenden Übel lassen sich aus dem Besagten leicht denken, doch mit dem Zusatze, dass dieser allzuzähe Leim, welcher im Wasser nicht auflöslich ist, ausser durch Fäulniss, und meistens mit einem Fieber verbunden zu sein pflegt, sich durch die Hitze noch mehr verdichtet, aus dem Gefässen heraustritt und dicker wird, sich nicht eher auflösen lässt, als bis es verdirbt, folglich durch die Kräfte der Natur sehr schwer bezwungen werden kann.»[1]

---

[1] HUXHAM, Essay on Fevers. 1739. Abhandlung von Fiebern, Frankfurt und Leipzig, 1756, p. 58.

The great mistake made by the BOERHAAVE school was, as we understand, this, to infer from the consistency of the coagulated blood that of the flowing blood. This is spoken of by the French physician QUESNAY (1694—1774) also known as national economist and celebrated co-operator in the Encyclopaedia. QUESNAY draws attention to the fact that the fluid »humeur glaireuse» which collects on the top of the evacuated blood before coagulating into buffy coat is in reality lighter and more thinly-flowing than the blood as a whole. The fluid in question is formed by conversion of the red corpuscles, and its formation does not express a thickening but rather a process of dissolution of the blood. QUESNAY, likewise in opposition to the ideas of the BOERHAAVE School, is of the opinion that the sizy matter is not the cause but the consequence of the disease, inasmuch as with a sufficiently timely venesection the same does not appear. If, however, this fluid should develop too copiously, on account of the violence of the disease, it may collect and congeal in the big blood channels (as shown by sections, especially in the vessels of the lungs and the veins of the brain.) In this way »l'humeur glaireuse» may, although a consequence of the disease become a cause of its fatal termination.[2]

Of other eighteenth century writers will here be further mentioned only JOHN HUNTER (1728—1793) whose chief work »A Treatise on the Blood, Inflammation and Gun-shot Wounds» was published a few years after the demise of the author. In that admirable work, which laid the foundation for the method of experimental pathology, utterance was given for the first time to the idea that the buffy coat is an expression for preventive reaction of the organism in the modern sense of the word. In order to understand HUNTER's ideas it must be added that he considered the blood as the seat of the power of life and that he distinguished between the quantity of this power and its activity. The twofold layer of the bloodcake he held to be depending on the fact that the activity of the power of life was increased. The quantity of the same found expression, on the contrary, in the contraction of the bloodcake, which he interpreted as an occurence comparable with muscular contraction. A blood cake contracting more than in normal fashion was regarded by HUNTER as signifying that the life-power of the blood was increased. I refer to page 31, where the observation which lays the foundation for the following quotation, namely, that the blood cake in this respect may be differently constituted, is further treated.

---

[1] GAUBIUS, Institutiones pathologiae medicinalis 1758. Anfangsgründe der medicinischen Krankheitslehre. Berlin. 1791, p. 173.

[2] QUESNAY, Traité de la Saignée. Paris 1750. p. 394.

»Whether the disposition for inflammation, and the change produced in the blood (the buffy coat) arise from a real increase of animal life, or whether it is only an increase of a disposition to act with the full powers which the machine is already in position of, is not easily determined; but it appears to be certain that it is either the one or the other; there are some circumstances, however, that would incline us to suspect it to be the latter, because there is often inflammation when the powers of the machine are but weak, where it appears to be only an exertion of very weak powers, arising from some irritation produced; in such cases the blood will show signs of weakness although sizy.»[1]

The close of the eighteenth and beginning of the nineteenth centuries marked a strong decline in humoral pathology. The new currents were related to or influenced by SCHELLING's natural philosophy. CULLEN ascribed all diseases to an altered activity in the ether which filled up the nervous system. BROWN believed that health consisted of an equilibrium between irritability and irritation, and that disease was caused by a derangement of this equilibrium. MESMER's magnetism and HAHNEMANN's homeopathy belong also to this time.

Humoral pathology took a new lease of life, however, and enjoyed a flourishing period during the decades preceding the middle of the last century. The buffy coat became once again the punctum saliens of pathology for a short time. It was the French who in this case took the lead. I shall here give a somewhat more detailed account of a chapter from PIORRY's theory of disease, in order to show what a big rôle was ascribed but 75 years ago to a change in the blood, which for the present generation of physicians is hardly known by name.

---

[1] HUNTER, Works ed. Palmer. London. 1835. Vol. 3 p. 357.

PIORRY (1794—1879) professor in Paris, was one of LAENNEC's most well-known followers, and made contributions of permanent value especially within the sphere of physical diagnosis (the plessimeter). In his great work on the pathology of the blood, which attracted much attention both in France and Germany, he sets up a new group of diseases, *hemitis*, inflammation of the blood: »Nous considérons comme inflammatoire le sang dont le caillot se recouvre d'une couche pseudomembraneuse plus ou moins épaisse, et nous désignons par le nom d'hémite la maladie qui consiste dans cet état particulier du sang.»[1]

PIORRY solves the old question of debate as to whether the change in the blood is primary or secondary to the local process in such a way that he considers that both the former and the latter may be the case. The buffy coat often appears both before and after the period when the local symptoms are noticeable. PIORRY points out the strong support which pathological anatomy gives to the explanation of the importance of buffy coat. It was, moreover, a viewpoint which had held good as long as the opening of dead bodies took place. The observations made at the sick-bed were supplemented forcibly at the section-table. The same kind of substance as that met with in the evacuated blood was found again in copious quantities filling out or covering that organ in which the process of disease was specially localised. All factors would seem to speak for the substance of the buffy coat being a *materia peccans*, which by its presence in the blood gave rise to general suffering, and by its fixation in one or the other organ to local complications. PIORRY was aware that the buffy coat consisted of fibrin, and in the same way as the fibrinous pseudo-membrane on the pleura was a sign that this was inflamed, so the fibrin layer on the blood cake was a sign that the blood was inflamed. They are coincidental phenomena. The author states with satisfaction that he showed some such pseudo-membranes taken from a section to his pupils, without informing them from whence they came, and on asking he received the answer from some of them that they were taken from an inflamed pleura, from others that they constituted parts of a buffy coat drawn off from a blood cake. An example of the far-fetched analogies which speculations concerning buffy coat led to, is PIORRY's indication that the blood not only shows the fibrin layer characteristic for an inflamed organ, but also the classical symptoms of inflammation dolor, rubor, tumor and calor. »Eh bien, dans l'hémite il y a un sentiment de malaise qui répresente *la douleur;* en générale les capillaires sont plus *rouges;* les veines et les artères *plus distendues*, et la *température* du corps *s'élève.*»

---

[1] PIORRY, Hémite, Inflammation du sang, état couenneux du sang. Traité des altérations du sang. Paris. 1840. See also Blutkrankheiten, Leipzig. 1848. pp. 222—283.

Even in the attempt to set up a hematology which was effected by PIORRY's countryman and contemporary ANDRAL (1797—1876), the buffy coat may be said to have been the leading thread. The results of this work, which is grounded on the chemical analysis of the blood and which is characterised by a much more sober conception, are to be found in the following chapters.

The views of these French scientists were taken up and worked out by the so-called new Viennese school, the last fasthold of humoral pathology. Their most prominent man ROKITANSKY (1804—1878) set up a very complicated system on the dyscrasias of the blood and based his opinion hereon chiefly from obduction experiences, but also from the evacuated blood obtained through blood-letting.[1] On the basis of general inspection he distinguished 4 different kinds of fibrin. If this theory, by reason of its speculative expositions and systematizing character, may be said to have had a certain feature in common with the old crasis theory of GALENUS it did not, however, live to be as old as the latter. ROKITANSKY's general pathology certainly obtained a fairly quick and general spreading, but it was doomed to an equally hasty fall when, shortly before the middle of the century, it tried to take up the cudgels with the young and triumphant cellular pathology led by VIRCHOW.

As a conclusion to this chapter, I would mention that most theories on the pathological importance of the buffy coat had to fight against considerable difficulties which, for the sake of perspicuity, I have refrained from touching upon in the foregoing.

---

[1] ROKITANSKY, Handbuch der allg. pathologischen Anatomie. Vien, 1846. Vol. 1. p. 142

As the following chapter will show, it was a fact well-known to most writers that the blood during pregnancy was often sizy and that this change in the blood, interpreted as seriously pathological, was compatible with a physiological condition. PIORRY sought, for instance, to escape from this embarassing circumstance by denying it in such a manner that he declared every pregnant woman with sizy blood as ill.[1] Other more objective writers sought other explanations. I will here give but a few of those theories which offer interest only for the sake of curiosity.

VAN SWIETEN propounded the hypothesis that the blood during pregnancy becomes buffy on account of its stagnation in the uterus.[2] He supported his theory in this case on the fact observed by SIMSON, that the blood which is emptied from an extremity which has been covered for some time with a stasis bandage often gives off a white layer during the process of coagulation. HUNTER believes on account of the presence of the buffy coat during pregnancy that this phenomenon is an expression for an increase of the life-power in the blood, and not, as some other viewpoints would seem to argue, a sign of increased activity in the already existing.

»On the other hand it would be reasonable to suppose that there was really an increase of life, for women who are breeding, and are in perfect health, always have sizy blood; and this is most remarkably the case with all animals in similar situations; now it would appear necessary for an animal, whenever put into a situation where greater powers are wanted, to have these powers increase. In a breeding woman there is a process going on though natural yet uncommon and which requires a greater exertion, or a greater quantity of powers than usual, and therefore we have them produced. This process of breeding, although in many of its symptoms it is similar to fever, is yet very different; for actual fever kept up for nine months would destroy the person, while on the other hand, many are relieved by such a process. If these observations are just, this blood should not be called inflammatory blood, but blood whose powers of life are increased.»[3]

---

[1] PIORRY, loc. cit. p. 258.

[2] VAN SWIETEN, Commentario in HERMANNI BOERHAAVE Aphorismos Hildburghusæ 1754 Vol. 1 p. 652.

[3] HUNTER, loc. cit. Vol. 3. p. 357.

Deewes advances in a work on the diseases of females (1833) which for his time was a very comprehensive one, the following speculations: In accordance with an hypothesis set up by Schreger, only the plasma of the mother's blood circulates in the maternal part of the placenta; it is the plasma alone which carries oxygen and nourishment to the fetus; the corpuscles are held back in the uterine vessels thanks to a process of separation not explained in detail. Deewes says that it is in order to render this possible that the blood after conception is changed in the direction of an increased separatory tendency between corpuscles and the plasma. There should thus exist within the placenta an analogy to the process which gives rise to the buffy coat on the blood cake in the receptacle used at blood-letting.[1]

Finally, a less fantastic attempt at explanation by Denis may be given, likewise only to show how theories swarmed about this blood phenomenon. Denis points out the tendency of the buffy blood to separate in solid form the albumen in or outside of the diseased organ, and considers that the change in the blood during pregnancy steps in, in order to fill the increased demand for building new tissues which the development of the fetus involves: »Le sang des femmes enceintes est souvent couenneux, bien qu'elles ne souffrent aucunement; mais alors il se fait une précipitation albumineuse continuelle pour le foetus. Cette précipitation nécessite une condition particulière dans l'état de ce fluide que remplit très bien l'état couenneux.»[2]

CHAPTER II.

The clinical importance of the buffy coat.

The study of the buffy coat gives a striking example of what an enormous influence general pathology exercises on the practical art of healing.

As a natural consequence of the pathologically fundamental theories expounded in the previous chapter one of the leading ideas in the therapy of yore, was that of trying to reduce the injurious influences of sizy matter and more especially to seek to assist the organism in its effort to eliminate the same. A very large number of the dietetic and medicinal prescriptions from ancient times up to the first half of the nineteenth century had this object in view.

---

[1] Deewes, A treatise on the diseases of females. Philadelphia. 1833. p. 203.

[2] Denis, Essai sur l'application de la chimie à l'étude du sang de l'homme. Paris. 1838. P. 323.

As has already been pointed out, the Greeks distinguished two phases in the blood-cleaning work of the organism: 1) The coction of the fluids, whereby was meant with regard to coagulated phlegm the maturity or dissolution of same and 2) the separating off. Whilst the first phase was left to the organism itself, it was the doctor's duty to provide for the second one. »That which is mature, not that which is undigested, must be influenced and removed by means of purgation.»[1] For instance, the local treatment of heat in pleuritis should not take place until the expectorations have begun to be purulent.[2] It was, however, not always necessary to eliminate the phlegm from the system in order to remove the evil. As the following description of the treatment of otitis will show, it was sufficient in mild cases to disperse it in the body. »If pain sets into the ears, it is well to rinse them thoroughly with warm water. If with this treatment the phlegm is thinned and moves from the head, and the pain disappears, so is this sufficient; but if such is not the case, then it is best to let the patient take an emetic, which removes the phlegm, or purge the head with such an expedient as will remove the phlegm from same. Even this pain originates from the phlegm attacking the ear from the head.»[3] It may be mentioned in this connection that most of the sperm was regarded as coming from the head, proceeding along the ears to the spine, and thence through the testicles to the male organ of copulation,[4] from which it may be understood that »sexual intercourse is useful in illnesses which proceed from phlegm».[5]

It was in point of principle the same basis of discussion which still held good in the treatment of internal diseases in the eighteenth and up to the beginning of the nineteenth century. When it was sought to introduce into the organism as much water as possible in the case of fevers and inflammatory diseases, it was in order to dilute the blood which had become thickened and sizy.[1] The favourable effect which was supposed to be obtained by the introduction of salts for these diseases was explained and experimentally proved by the effect which they had in reducing the sizy tendency of the blood;[2] the same was the case with many drugs.[3] Massage on inflamed parts of the body was used with the object of thereby removing and distributing the obturatory and coagulated matter.[4]

---

[1] Corpus Hippocraticum, Aphorismi. I. 22. HIPPOCRATES' writings translated into Swedish. Löwegren, 1909. Vol. 1 p. 298.

[2] loc. cit. De affectionibus. 7. Vol. 2 p. 4.

[3] loc. cit. De affectionibus. 4. Vol. 2 p. 2.

[4] loc. cit. De genitura. 2. Vol. 2 p. 317.

[5] loc. cit. Epidemiorum liber. 6. 5. 15. Vol. 1 p. 406.

Moreover, it passed for advisable, just as in the time of the ancients, to facilitate, in ways indicated by nature, the secretion from the body of the dissolved bad matter, e. g. to promote expectoration in pneumonia and to open abscesses — rules which hold good even in the present day.

There was, however, as was recognised from the most ancient of times, an extremely important short cut by which the organism could be released from its materia peccans even in its raw condition — namely, blood-letting. By opening a vein, as an inspection of the evacuated blood showed, a considerable quantity of the virus could be directly removed from the body. The organism was thereby saved the loss of strength which would otherwise have gone to dissolve the sizy matter and also that loss of strength which would have been expended in secreting that which was dissolved. We here face the most important reason for the therapeutic blood-letting and the explanation of the supremacy of this universal remedy in the treatment of disease. In the favourable experience of the treatment which most great clinical surgeons have in all times given witness to, a strong support was found for the correctness of the theory. No opinion can here be given as to whether the experience was based on self-deception or not. This was doubtless scarcely wholly the case, but it was of course not so easy to get away from the idea that one rendered the patient a service, seing that by repeated bleeding a lot of bad matter was removed which one was convinced was the cause of the disease. The history of phlebotomy shows how the verdict of clinical experience varies with changing points of view.

---

[1] Boerhaave, Lehrsätze, Berlin, 1763, p. 155, or Huxham, Abhandlung von Fiebern, 1756, p. 27, or Piorry, Blutkrankheiten, Leipzig, 1848, p. 271. (Every 10 mins. a 1/2 glass of water.)

[2] Denis, Essai sur l'application de la chimie à l'étude du sang de l'homme, Paris, 1838, p. 342 or, Piorry, loc. cit. p. 281. See also Gulliver in Hewson, Works ed. Gulliver, London, 1846, note, p. 41.

[3] Hales, Statick des Geblüts. Halle, 1748. p. 284.

[4] Boerhaave, loc. cit. p. 156, p. 154.

As we have seen from a quotation above, taken from the writings of HIPPOCRATES,[1] the old Greeks practised phlebotomy with the idea that they diminished the flow of phlegm to the diseased organ. They generally opened veins on the sick side. Two thousand years later BRISSOT expressed exactly the same idea when, in the renowned blood-letting contest, which was going on during nearly the whole of the sixteenth century, and was doubtless the most celebrated medical polemic which has ever been fought, he supported the *derivatory* standpoint, which means that blood-letting should be carried out as near the affected part as possible, while in such case more of the injurious fluid, »nocentissimus corporis humor», is removed.[2] He hereby entered into opposition against the theory which had come from the Arabian school of medicine, and which was prevalent during a great part of the middle-ages, concerning the *revulsive* effect of phlebotomy. This was to be achieved by blood-letting as far away as possible from the organ afflicted by phlegmasia, whereby in addition to draining off the injurious fluid the advantage was gained of drawing it away from the seat of disease and distributing it in the body.

It took a long time before the discovery of the circulation of the blood led to the fast-rooted idea being abandoned, namely, that the fluids in the blood channels could be directed or that relatively more of the sizy matter could be drained off by choosing the one or the other spot for vein-opening. One had then to content oneself with removing the pathological constituents of the blood in proportion to the healthy ones. One could not therefore remove all of the materia peccans at one and the same time without risking the life of the patient. But as this materia was thought to rebuild less quickly than is the case with the normal constituents of the blood, not only a quantitative but also a qualitative change in the blood-mass was finally obtained — principally through repeated bleeding. It was therefore the rule to bleed the patient if his symptoms gave rise to the belief that his blood was sizy, and if this at the venesection was proved to be correct, to repeat the same at intervals until the blood resumed its normal appearance.[1] This took, as a rule, place sooner or later, if the patient had not succumbed to the disease or to the fearful loss of blood which sometimes was the consequence of this rule. One can read of 50 venesections within the course of a few days[2] and of one blood-mass emptied within two days which amounted to nearly 4 litres (120 ozs.).[3] Directions to repeat blood-letting when the blood was sizy and the ignorance concerning the physiological presence of the buffy coat during pregnancy, led to the misuse of the lancet during this condition, which was for instance sharply criticised by DEEWES.[4]

---

[1] See p. 12.

[2] PETRUS BRISSOTUS, Apologetica disceptatio, qua docetur, per quae loca sanguis mitti debeat in viscerum inflammationibus, praesertim in pleuritide. Paris. 1525. Cit. HAESER. Geschichte der Medicin. Jena. 1875 Vol. 2. p. 64.

It is not so easy to get an idea from the literature on the subject as to whether venesection in reality reduced the tendency of the blood to become buffy, or whether this condition was produced by the recovery of the patient. As the last moment may be a consequence of the former, this question is of course not easy to answer. A few experimental examinations of healthy animals seem to show that repeated blood-letting would, on the contrary, facilitate the generation of the two-layered blood cake.[5] A reliable writer like NASSE expresses himself cautiously: »Nicht immer verschwindet schon nach dem ersten Aderlasse oder nach den ersten die Faserhaut auf dem Blute; es gibt Fälle, wo man lange die Blutentziehungen fortsetzen muss, um zugleich mit Besserung des Kranken diese krankhafte Neigung des Blutes zu beseitigen. So weicht z. B. zuweilen bei einer heftigen Lungenentzündung diese Erscheinung erst nach dem zehnten oder zwölften Aderlass.»[6] The same writer points out the peculiarity, also observed by others, that the buffy coat often occurring in cases of diabetes became thicker through repeated blood-letting or, on the other hand, did not make its appearance until then.[1]

---

[1] HALES, loc. cit., p. 287, or BOERHAAVE, loc. cit., p. 301.

[2] BAUER, Geschichte der Aderlässe. München. 1870. p. 209.

[3] WARDROP, CLUTTERBUCK, Vorlesungen über Blutentziehungen. Bibliothek von Vorlesungen. Band XIV. Leipzig. 1840. p. 181.

[4] DEEWES, A treatise on the diseases of females. Philadelphia. 1833, p. 204.

[5] MAYER, cit. BRÜCKE, Vorlesungen über Physiologie, Wien, 1875, p. 118, and NASSE, Das Blut, Bonn, 1836, pp. 126—166. See p. 165.

[6] NASSE, loc. cit. p. 137.

The importance of the buffy coat from a diagnostic point of view was considered to be no less than from a general pathological or therapeutical one. This opinion surely holds good for the whole humoral pathological era, but I here confine myself to giving a short review of that experience which was forthcoming at its close, since it is easier to get one's bearings in the nosology of that time.

The blood was the seat of disease, and the buffy coat was still at the end of the eighteenth century the only blood symptom to which attention was given. A scientist of such indisputable authority as JOHN HUNTER says, for instance, in his lectures held during the years 1786—1787: »Indeed the power of coagulation in the blood throws so much light on the nature of a disease, so far as the blood is concerned, that it is almost the only part we have recourse to in the examination of the blood after bleeding, when we look to see whether or not the blood is buffy.»[2] In this investigation, however, not only the observation as to whether the blood cake was two-layered was included, but also, as we have seen from a previous quotation from the same writer,[3] its nature on the whole in connection therewith. As I believe that my own investigations have thrown a light on these conditions I will here give a brief account of them.

A decided difference was generally made between two different kinds of buffy coat.[4] The one type was especially distinguished by its solid consistency, furthermore by its yellow- or greyish-white colour and consequent opaqueness. This type was also distinguished by the fact that after the blood had stood for some time, it contracted to such a degree that the blood cake became less in diameter in its upper than in its lower part. The consequence of this was that the quantity of serum pressed out became comparatively abundant, which as we have remarked, led to the idea that also this component of the blood was increased. In consequence of the contraction the crust often became sunken in concave form on its upper surface, with the edges, adhering more or less to the sides of the vessel, strongly accentuated. This type of size was, as we shall see later on, characteristic for inflammatory diseases and was therefore called crusta inflammatoria in the proper and limited sense of the word.

---

[1] NASSE, loc. cit. p. 139.

[2] HUNTER, Works, ed. Palmer. London. 1835. Vol. I. p. 233.

[3] See p. 22.

[4] QUESNAY, Traité de la saignée, Paris, 1750, p. 412, or HUXHAM, loc. cit. p. 66, or best NASSE, loc. cit. p. 48.

The other type of crust was exactly the opposite to the first one. Loose in consistency, blue or greenish in colour, transparent, non-contracting, for which reason the blood cake retained the configuration of the evacuated blood mass, which took the form of the vessel.

The analysis of the blood in the humoral pathological clinic aimed to establish 1) if the buffy coat was present and 2) the nature of same. On account of the importance which was attached to getting these questions answered, venesection was performed for explorative reasons in such cases where the inroad was not a priori considered to be indiced by therapeutic ones.[1]

In giving an account of the position of the buffy coat in symptomatology the important question arises as to whether this phenomenon was regarded without exception as a pathological sign. In replying to the same, we shall at present leave pregnancy wholly out of consideration. Opinions were divided. Certain older authors as de Haen,[2] van Swieten,[3] Burserius[4] admit of its occurrence — though to be sure seldom — in healthy individuals. Other more modern ones such as Andral, Piorry, Nasse deny the possibility of a crust in a good state of health. The last-named writer certainly maintains to have observed the same at one time or another in persons who, although healthy, yet were accustomed to blood-letting, but considers that one must to these persons attribute an abnormal condition of the blood as being a consequence of this habit. In the case of prophylactic venesection, which is made use of to prevent inflammation occurring in connection with external injuries sustained by healthy persons, the crust does not develop.[5]

---

[1] Hunter, loc. cit. Vol. 3. p. 380.

[2] de Haen, Ratio medendi. Vindobonae. 1759. Vol. 1. p. 76.

[3] van Swieten, Commentaria in Hermanni Boerhaave aphorismos Hildburghusae. 1751. Vol. 1. p. 652.

[4] Burserius, Institutiones medicinae prakticae. Lipsiae. 1798. Vol. 1. p. 37.

[5] Nasse, loc. cit. p. 243.

Andral is less circumstantial. He asserts that a distinctly pronounced crust is under all circumstances a pathological occurrence and bases his assertion on an experience comprising 1800 venesections.[1]

It was, however, considered that the crust could be produced by certain physiological alterations; violent exercise could according to Gaubius[2] and Thompsen[3] bring on the same. Hunger likewise according to Nasse[4] and Andral[5], which circumstance the latter author declares depending on the alteration resembling inflammation produced by long fasting in the mucous membranes of the intestines. On the contrary, a liberal supply of liquids to patients whose blood was buffy could reduce or put an end to this tendency.[6]

Of greater interest was the observation, well-known at least since the seventeenth century, that conception and the development of the fetus brought about this alteration in a woman's blood. The buffy coat as a typical alteration in the blood of a pregnant woman is mentioned by van Swieten,[7] Dionis,[8] Boehmer,[8] Hewson,[9] Hunter,[10] Burserius,[11] van der Kolk,[12] Wardrop,[13] Blundell,[14] Marley,[15] Johannes Müller,[16] Deewes,[17] Denis,[18] Andral,[19] Gulliver,[20] Hufeland,[21]

---

[1] Andral, Essai d'hématologie. Paris. 1843. p. 74.

[2] Gaubius, Anfangsgründe der medizinischen Krankheitslehre. Berlin. 1791. p. 173.

[3] Thompsen, cit. Nasse, loc. cit. p. 247.

[4] Nasse, loc. cit. p. 245.

[5] Andral, loc. cit.

[6] Schultz, cit. Wagners Handwörterbuch der Physiologie. Braunschweig. 1842. P. 123.

[7] van Swieten, loc. cit. p. 652.

[8] Dionis and Boehmer, cit de Sauvages in Hales loc. cit. p. 283.

[9] Hewson, Properties of the blood, 1772. Works ed. Gulliver, London. 1846. pp. 41 and 88.

[10] Hunter, loc. cit. Vol. 3. p. 357.

[11] Burserius, loc. cit. p. 37.

[12] Schroeder van der Kolk, Sanguinis coagulantis historia. Groningae. 1820. p. 64.

[13] Wardrop, loc. cit. p. 23.

[14] Blundell, Lectures on the gravid uterus, and on the diseases of women and children. The Lancet. 1828—1829. Vol. I. p. 385.

[15] Marley, Westminster Medical Society. The Lancet. 1828—1829. Vol. 1. p. 750.

[16] Johannes Müller, Handbuch der Physiologie des Menschen. Coblenz. 1833, Vol. 1, p. 111.

[17] Deewes, loc. cit. p. 202.

[18] Denis, loc. cit. p. 323.

[19] Andral, loc. cit. p. 104.

[20] Gulliver, see Hewson, loc. cit. p. 40.

[21] Hufeland, Enchiridion medicum, Swedish translation. Stockholm. 1839. p. 48.

Nasse.[1] The last-named quotes besides Parry, Vieusseux, Thackrah, Belhomme, Kopp, Ratier, Burdach, Rogerson, Moulin, Richter.

If there was, therefore, a pretty general opinion that there really existed a special so-called *crusta gravidarum*, the views concerning the frequency of same were very different. Nasse takes a comparatively negative standpoint which he supports by adducing statistics — which is not of usual occurrence in the old literature. In 39 cases of pregnancy, the buffy coat occured in 21, so distributed that before the expiration of the fifth month about the half of them had sizy blood, later on, two-thirds. Other writers, however, consider that this alteration in the blood always occurs during pregnancy, or, as Hewson says, nearly always, and what is of special interest it sets in so early that one can attach diagnostic importance to same. In a lecture (1828) Blundell gave utterance to the following opinion on the diagnosis of gravidity: »When women are pregnant, the blood is more or less *sizy*, so that when you take away some two or three ounces from the arm, the size may often be seen clearly enough on the surface of the crassamentum, and though this size may be produced by other causes, yet, in conjunction with the other signs, it forms a valuable indication of pregnancy.»

As details may be added that crusta gravidarum was said to be neither so white nor so solid as the crusta inflammatoria proper; furthermore, one could with much more likelihood expect this change in the blood to occur in such cases where pregnancy was accompanied by headache and difficulty in breathing. As was natural, the crust was therefore given more or less connection with the toxicosis of gravidity.

If we thereafter pass over to the question of the pathological occurrence of this change in the blood, then nearly all authors agreed in regarding the crust as especially characteristic of inflammatory conditions. What in this case renders the survey more difficult from a modern viewpoint is the circumstance that the notion, »inflammation» played another and much greater rôle than is the case now-a-days in the classification of diseases. But still more the fact that the comprehension was extremely uncertain. Some writers characterized all those diseases in which the crust appeared as inflammatory processes. As we have seen, PIORRY, for instance, looked upon the buffy coat as a definition of this condition and it became in consequence absolutely pathognomonic.

---

[1] Nasse, loc. cit. pp. 244. 366.

Other writers on the contrary — and these were probably at the beginning of the nineteenth century in the majority — confined inflammatory diseases to those pathological processes in which the inflammatory symptoms — even according to our ideas — were distinctly pronounced. As the crust, however, frequently occurs in certain diseases outside of this group, two groupes were distinguished with regard to this change in the blood, on the one hand the inflammatory diseases, on the other the non-inflammatory ones, i. e. all the rest. There was an inner reason for this division, as the crust belonging to the first-named of these groups had certain characteristic qualities which have been described above.

Thus to inflammatory diseases were reckoned, as a rule, those pathological processes in which the exudative and the proliferous moment were well-marked. These diseases were grouped, especially in the French literature, under the heading of *phlegmasia*, which name originated from the idea of the ancients, that they were caused by an aggregation of phlegm. To this group belonged all inflammatory diseases in the serous membranes, such as pleuritis, pericarditis, peritonitis; inflammation in the organic tissues such as pneumonia, hepatitis, splenitis; inflammation in the mucous membranes such as angina, bronchitis, enteritis; inflammation in locomotive organs; inflammation of the skin, furunculosis, erysipelas and so on.

The crust was held to be one of the most important symptoms for the whole of this group of diseases, which became of special and practical importance, when the inflammation, by reason of its position within the organism, escaped outer inspection. An important observandum hereby was that the buffy coat ought to appear in the form of a typical crusta inflammatoria, i. e. solid in consistency, white and opaque. The following statistics give an idea of the frequency of the symptom.

In Nasse's[1] material, comprising about 100 cases of inflammatory diseases, the crust occurred in 73 %. Venesection had hereby been carried out in several cases at a very early stage of the illness. Louis'[2] statements reckon 80 cases, in which the crust was to be found in 86,3 %.

Piorry[3] found in 76 venesections, on 29 patients suffering from violent inflammation as pneumonia, pleuritis, hepatitis, acute rheumatism of the joints, and enteritis, buffy blood in 78,9 %.

The organ whose inflammatory affection was most constantly and in a high degree accompanied by this change in the blood was the lung, whether it were principally the parenchyma or the pleura which was affected. This old experience, confirmed by all more modern writers, explains the reason why the crust often made its appearance in literature under the name of *corium pleuriticum.*

The disease which next to this was regarded as being most liable to give rise to a heavy inflammatory crust was acute rheumatism of the joints.

There are a few important diseases which were certainly not reckoned among the phlegmasia, but which according to modern ideas are of such a distinctly inflammatory nature that they deserve to be mentioned here. These are nephritis and tuberculosis of the lungs.

Even Bright[4] himself states that dropsy with coaguable urine gives rise to a buffy coat which strongly reminds one of the inflammatory crust, but which according to Nasse is generally thicker than the crusta inflammatoria.

In lung-tuberculosis the crust was considered by Ramadge[5] to be a constant symptom; its inflammatory character was only moderately pronounced. Nasse[6] admits that the disease at its final stage is always accompanied by sizy blood; but if the crust appears at the beginning of same it denotes an inflammatory complication. Andral,[7] who is here of the same opinion as Nasse, expresses himself in continuation as follows:

---

[1] Nasse, loc. cit. p. 241.
[2] Louis, cit. Nasse, loc. cit. p. 61.
[3] Piorry, loc. cit. p. 239.
[4] Bright, cit. Nasse, loc. cit. p. 250.
[5] Ramadge, cit. Nasse, loc. cit. p. 250.
[6] Nasse, loc. cit. p. 250.
[7] Andral, loc. cit. pp. 174—175.

»Mais à mesure que la maladie avance, et que les tubercules se ramollissent d'abord, puis se creusent en cavernes, le caillot, tout en devenant de moins en moins volumineux, se recouvre d'une couenne, qui se montre d'autant mieux formée que la désorganisation pulmonaire est plus avancée.»

According to ANDRAL, the crust in advanced lung-tuberculosis is as constant a symptom as in inflammation of the lungs or acute rheumatism of the joints.

The other principal group of diseases in which the crust occurs, the non-inflammatory ones, constitutes, as already the name indicates, a very heterogenous collection. The change in the blood does not here seem to have been so usual as in the phlegmasia: in NASSE's[1] statistics comprising 200 cases of non-inflammatory diseases (but no details about them) the crust occurred in 46.6 %. One can, however, according to all statements, distinguish from this head-group certain diseases, or groups of diseases, for which the crust would seem to have been considered especially characteristic and in which its occurrence has, without doubt, not immaterially exceeded the above given average.

As the principal (and next to the phlegmasia the most important) group may be mentioned the fevers proper or *pyrexia*. To this one were reckoned most of the epidemic, infectious diseases such as small-pox, chicken-pox, spotted fever, scarlatina, measles, malaria, yellow fever, and, as an important representative, abdominal typhus. The pyrexia has doubtless always been placed in a certain contrast to the phlegmasia, but this became towards the close of the humoral-pathological era still more marked, thanks especially to ANDRAL's and GAVARRET's[2] investigations, which showed that whilst the blood in phlegmasia distinguished itself in chemical respect more especially by an increase of fibrin, so this constituent of the blood in pyrexia was diminished rather than otherwise. This circumstance, so important for the theory of the crust, is closely connected with the fact that the crust in this group of diseases has quite a different character to that in phlegmasia. I will herewith add a few words in which ANDRAL describes the crust occurring in small-

---

[1] NASSE, loc. cit. p. 242.

[2] ANDRAL et GAVARRET, Recherches sur les modifications de proportion de quelques principes du sang. Paris. 1840.

pox.[1] »Loin d'être ferme et consistante, comme la couenne ordinaire des phlegmasies, elle est très molle, comme gelatineuse, et, quelque épaisseur quelle semble avoir d'abord, on la transforme rapidement en une pellicule assez mince, en chassant, par la pression, la grande quantité de sérosité qui l'infiltre.»

As the third group of diseases, for which the crust was regarded as being characteristic, I would place the anæmia. It was a circumstance pointed out by BURSERIUS,[2] JENNINGS,[3] ANDRAL,[4] WUNDERLICH[5] that in the chlorosis usual in young women the buffy coat was in general to be met with in the evacuated blood — at least in more severe cases. To show how deeply-rooted the idea of the inflammatory character of this change in the blood was, it may be stated that this circumstance led TOMMASINI[6] to interpret chlorosis as a chronic angiotitis. The anæmic blood-clot distinguished itself in addition to being two-layered by its marked capacity for contraction.

Finally, the fourth group of diseases which sometimes caused sizy blood embraces the metabolic diseases. Even SYDENHAM[7], whose description of gout is so renowned, alleges that sizy blood is met with in this condition. Likewise BURSERIUS.[8] According to KENNEDY, NASSE,[9] WATT,[10] the crust was said to be a usual occurrence in diabetes, which led to the last-named writer introducing bleeding as a method of treatment for this disease.

Last of all, an observation which, from a modern serological viewpoint, is doubtless not lacking in interest, viz. that the bite of poisonous reptiles could produce this change in the blood — as alleged by HALES[11] and originating from America.

The general remarks on the clinic of the crust which are given here below relate principally to the most usual and remarkable — in a word, the most observed form of crust, the crusta inflammatoria proper.

---

[1] ANDRAL, loc. cit. p. 67.

[2] BURSERIUS, loc. cit. Vol. 1. p. 37.

[3] JENNINGS, cit. NASSE, loc. cit. p. 252.

[4] ANDRAL, loc. cit. pp. 53—54.

[5] WUNDERLICH. Archiv f. physiologische Heilkunde. Vol. 1. 1842. p. 459.

[6] TOMMASINI, cit. ANDRAL, loc. cit. p. 54.

[7] SYDENHAM. Works. ed. Swan. London. 1753. p. 474.

[8] BURSERIUS. loc. cit. Vol. 1. p. 37.

[9] NASSE. loc. cit. p. 139.

[10] WATT cit. WARDROP. loc. cit. p. 23.

[11] HALES. loc. cit. p. 284.

This change in the blood was interpreted as a general symptom, to a certain degree in parity with both the other most important general symptoms, the changed nature of the temperature and pulse. The synchronous appearance of these three changes was to such a degree constitutional, which has already been hinted at in the foregoing chapter[1] that they were placed in direct causality with each other. In conformity with more old-fashioned ideas, the fever and increased pulse were consequences of the change in the blood; according to the modern ones, at least at the beginning of the nineteenth century, the most favoured opinion was, on the contrary, that they were causes of the same. We shall see how the increased action of the blood was supposed to produce the buffy coat. It was regarded as being an analogy to the well-known but misunderstood experiment which in later times was first carried out by Ruysch (1638—1731)[2] and which consisted in shaking fresh blood, which gave rise to a whitish, solid mass, the socalled Ruysch membrane.[3] By interpreting the change in the blood as secondary to the change in the blood-vessel system it became even possible to comprehend the otherwise so puzzling circumstance that an exclusively limited, local inflammation, such as a panaritium, could make the whole blood mass sizy.[4]

That which interests us in this connection is the basis of discussion and the grounds for this theory which were vindicated by such prominent men as Hewson[5] and Nasse[6], namely, the experience that this alteration in blood nearly always took place with increased action in the blood-vessel system (stronger action of the blood-vessels, Hewson; Kraft des Herzens, Nasse) which was expressed by a pulsus frequens, magnus et durus. When these characteristics were strongly pronounced, one had every reason to expect to find the shed blood buffy.[7]

---

[1] See p. 20.

[2] Ruysch, Opera omnia anatomico-medico-chirurgica. Amstelodami. 1725. Vol. 2. Thesaur. anat. sextus. p. 20.

[3] de Sauvages, Hales, loc. cit. pp. 282—283.

[4] Nasse, loc. cit. p. 58.

[5] Hewson, loc. cit. p. 74.

[6] Nasse, loc. cit. p 57.

[7] Hunter, loc. cit. Vol. 3. p. 354. See § 7.

As to connection of fever with buffy blood it was pointed out[1] how, for instance, in a chronic illness such as lung-tuberculosis heightened temperature and alteration in the blood took place simultaneously, although on the whole the mutual occurrence of both these phenomena seems to have been less obvious than that of the buffy coat and the above-mentioned change in the pulse.

As was the case with other general symptoms, one could gather more from the buffy coat concerning the intensity than the extent of the inflammatory process.[2] When the local inflammation had abated, even the buffy coat disappeared but to appear again with an eventual relapse. In this connection VAN SWIETEN[3] points out that it is a prognostically unfavourable symptom if, in the case of very violent inflammation, the blood does coagulate without giving off a white top layer. BOERHAAVE[3] makes a similar remark when he places among the fatal signs — which show that a pleuritis has turned into gangrene — that of the disappearance of the buffy coat.

I have not as yet touched upon the technic of the examination of the blood here in question. This word is perhaps misleading as it simply meant a general inspection of the appearance of the blood cake, and statements, for instance, regarding measurements of the thickness of the white top-layer are lacking, but it was firmly maintained in all quarters that in order to judge the nature of the blood correctly, certain precautions must be observed. SYDENHAM[5] had already called attention to the fact that venesection must be executed so that the blood left the wound in a jet and not emptied from the veins drop by drop, or allowed to trickle out down the arm. It was later on a generally acknowledged rule that the vein-opening must be fairly large, so that the desired blood portion could be quickly obtained. It was further considered of importance that the receptacle was held in proximity to the vein-opening, so that the course of the blood through the air might not be too long. The receptacle should have an even and smooth surface and not be flat in form. The most important matter was perhaps, that the blood quantity emptied should not be too small. By neglect in these respects one ran the risk of estimating a specimen of the blood as healthy, which, if it had been treated lege artis, would have proved to have been pathologically changed.[1]

---

[1] WUNDERLICH, loc. cit. p. 460.
[2] NASSE, loc. cit. p. 59.
[3] VAN SWIETEN, loc. cit. p. 652.
[4] BOERHAAVE, loc. cit. pp. 304—305.
[5] SYDENHAM, loc. cit. p. 253.

How is it to be explained that modern science has not taken up the subject of the buffy coat in its annals other than as an historical curiosity? The reasons for this are partly general, partly special. The middle of the last century was a period of thorough and radical reform even for the science of medicine. The cellular pathology created by VIRCHOW and his contemporaries brought about within the course of a few decades a complete change in our comprehension of disease as never before experienced. When it became obvious that life was bound up with the elementary constituents of the organism, the cells, it followed as a corollary that the ultimate cause of the disease in the organism must be sought for in a change of the cell and its function. The pathological importance formerly given to the blood was now transferred to the great cell complexes, the organs. The reaction against the humoralpathological theories was so violent that it even attacked the facts on which they were founded. In the unprecedented and comprehensive development which began with pathology, with the microscope as chief aid, one never gave oneself time to prove the observations of our elders respecting the macroscopic appearance of the blood at its right if eventually limited value. Then it is possible that not only the theoretical but also the practical bearing of the phenomenon was considerably overestimated by several writers — not least in the forties. Besides, one cannot quite get rid of the impression that the actual material regarding the buffy coat was somewhat transfigured, which is often the case even in the hands of the most honest of truth-seekers when it concerns a phenomenon which has set the imagination going as this one has done. Even amongst the men of the older school, who still retained their humoralpathological standpoint, voices were raised against exaggerations. Let us listen to one of the sharpest, the great French physiologist MAGENDIE, whose opposition was directly addressed to the afore-mentioned PIORRY. Concerning the buffy coat as a symptom of the inflammation of the blood he says:

---

[1] MORGAGNI, De sedibus et causis morborum 1761. Von dem Sitze und den Ursachen der Krankheiten. Altenburg 1772. 2. Buch. 1 Abs. pp. 545—546.

»Voyez, Messieurs, comme en physiologie une seule erreur peut être grave: on a d'abord rêvé l'inflammation, puis on a voulu la trouver partout, et en dernier lieu on a rattaché à cette utopie toutes les circonstances pathologiques connues et à connaître, si bien que maintenant, aussitôt que quelqu'un est malade, la garde, les parents, les amis répètent à qui mieux mieux au médecin qui arrive: *c'est une inflammation!* et tout de suite lancettes et sangsues d'aller leur train.»[1]

Equally successful as was this caricature over contemporary medicine, was not, however, MAGENDIE's attempt to penetrate the phenomenon, which constitutes its strongest support. The most weighty remark was this, that a phenomenon, which is depending on outward circumstances for its origin (whereby he hints at the sources of error shortly before-mentioned), cannot be of any clinical value: »Quelle importance-voulez vous attacher à un fait que des influences extérieurs empêchent de se produire?»[2] MAGENDIE who considered himself the creator of experimental medicine was not true to his colours in respect to the buffy coat, but the few experiments he made — amongst others that of proving that the admixture of Marienbad water to the newly evacuated blood prevents the two-layered formation of the blood[3] — forces him to admit that the inner nature of the blood is not quite without influence on the origin of buffy coat. On account of his negative standpoint, on the whole, with regard to this question of the importance of the phenomenon, MAGENDIE is opposed to using the same as guiding principle for blood letting therapy and consequently insists on a limitation of this method of treatment, although he considers that one cannot altogether do without the same for purely empiric reasons.[4]

We, herewith, come to the special and doubtless most important reason, why the buffy coat and those changes in the blood connected with it, lost all actuality and were after a short time quite forgotten. Through the complete discharge of blood-letting from the therapeutic arsenal about the middle of the last century, the possibility vanished of making observations on the differences which a large blood clot shows in different cases. It was doubtless no contingency that this unprecedented change in the history of the treatment of diseases coincides with the reform of the new pathological views; the researches which led to the change, however, were purely empirical and statistical. It was originally homeopathy which modern science has to thank for its negative standpoint respecting the benefit of blood-evacuations.[1] This inroad had, for reasons which we are well able to understand from the foregoing, its most axiomatic use in inflammation of the lungs and was in this case considered to be so salvatory that no doctor dared to take the responsibility of neglecting the same. Thanks to the faith in HAHNEMANN's theory material was produced before the middle of the nineteenth century which proved that health could be restored even with this disease without the aid of blood-letting. On account of this experience a non-bloody method of treatment was ventured upon even in allopathic quarters. Statistics were produced in quick succession and from many directions which proved that blood-letting was not only ineffective but, on the contrary, in reality impaired the prognosis to a high degree. The pioneer work originates from DIETL in Germany.[2] In Sweden it was HUSS[3] who during a great part of the year 1852 treated with favourable result all cases of pneumonia, taken in at the Serafimer-hospital, without blood-letting. His authority soon caused the bloody method of treatment to fall into disrepute, and this not only in cases of pneumonia, but also for other diseases.

---

[1] MAGENDIE, Phénomènes physiques de la vie. Paris. 1842. Vol. 4. p. 289.
[2] MAGENDIE, loc. cit. p. 290.
[3] MAGENDIE, loc. cit. p. 297.
[4] MAGENDIE, loc. cit. p. 289.

In this connection the question arises as to whether the buffy coat could ever possibly be taken up again in clinical diagnosis. To this we must reply in the negative. The first qualification for this were a return to the blood-letting therapy to same extension as earlier. A fairly large quantity of blood were required, about 100 ccm,[4] if — as I said before — favourable conditions for the appearance of the buffy coat were to be won, a portion which is always obtained when blood-letting is resorted to for a therapeutic object, but which one would not be willing now-a-days to take from a patient for solely diagnostic purposes. For it is obvious that this sign of disease would take but a comparatively modest place in modern symptomatology which is developed in so many different directions. But there are important reasons of a fundamental nature which argue against the resurrection of the buffy coat in its old form. These reasons, however, will be more fittingly discussed in connection with the following chapter which is intended to give a survey over the important research work which has been laid down for the purpose of gaining knowledge with respect to the causes of the buffy coat.

---

[1] BAUER, loc. cit. p. 210. See also DIETL, Der Aderlass in der Lungenentzündung. Wien. 1849. p. IV.

[2] DIETL, loc. cit.

[3] HUSS, Hygiea. Vol. 14. 1852. p. 560.

[4] HUNTER, loc. cit. Vol. 3. p. 380.

CHAPTER III.

The development of the chemistry and physics of the buffy coat.

The theories on the chemistry and physics of the buffy coat — to be more exact, the question as to what the buffy coat consisted of and why this substance collected at the top of the cruor — are manifold. It is a very complicated chapter in the history of physiology and difficult to survey — not the least difficulty being its unfinished state.

When research ceased to be occupied with the buffy coat and the most material blood change causing the same, there were certainly at hand a quantity of important observations which showed that the apparently simple but in reality rather complicated problem was about to be solved. But these experimental results, interesting in themselves, never succeeded in wiping out the reigning faulty or grossly incomplete theories on the causes of the buffy coat, before the whole question was given up in the middle of the last century. This is the cause of it being chiefly the mistakes which tradition has handed down to us in the form of the brief notices which handbooks have devoted to this phenomenon.

The scientist who may be said to have laid the foundation for our present knowledge regarding the chemistry of the blood is WILLIAM HEWSON (1739—1774). Long before this there were certainly to be found single writers such as MALPIGHI, LOWER and PETIT[1], who have had on the whole a correct comprehension of the chief constituents of the blood and their part in the coagulatory process; but HEWSON's work »An inquiry into the properties of the blood with remarks on some of its morbid appearances»[1] is the first research work upon the blood carried out in modern scientific spirit. The greatest portion of the work is, however, devoted to an analysis of those properties which lead to the genesis of the buffy coat. The too early deceased English physiologist, whose experiments did not gain the attention they deserved, or else were misunderstood, gives witness to an insight into the nature of this phenomenon which was only surpassed by a few scientists near the middle of the nineteenth century.

---

[1] HEWSON, Works ed. GULLIVER, London. 1846. See introduction.

HEWSON distinguishes three chief constituents of the blood — the blood corpuscles, serum and coagulable lymph, and shows that it is this last-named constituent — called in the following fibrin, quite independent of its physical condition —, which invests the blood with its property of being able to coagulate spontaneously. HEWSON further shows that the buffy coat consists of fibrin.

I will here render in its entirety the simple experiment classical in the history of blood coagulation, with which HEWSON, after having earlier pointed out erroneous opinions, introduces the chapter which bears the heading »Of the inflammatory crust, or size.»

»In the month of June, when the thermometer in the shade stood at 67, I bled a man who had laboured under a phthisis pulmonalis for some months, and at that time complained of a pain in his side. The blood, though it came out in a small stream, yet flowed with such velocity, that it soon filled the basin. After tying up his arm I attended to the blood, and observed that the surface became transparent, and that the transparency gradually went deeper and deeper, the blood being still fluid. I likewise observed that the coagulation first began on the surface, where it was in contact with the air, and formed a thin pellicle; this I removed, and saw that it was soon succeeded by a second. I then took up a part of the clear liquor with a wet teaspoon, and put it into a phial with an equal quantity of water; a second portion I kept in the teaspoon; and I found afterwards that they both jellied or coagulated, as did also the surface of the crassamentum, making a thick crust. On pressing with my finger that portion which was in the teaspoon, I found it contained a little serum.»[1]

---

[1] HEWSON, loc. cit. pp. 1—90.

By means of this and other experiments HEWSON shows that the two-layered blood cake is nothing else but a form of variation of the usual product of coagulation which appears when the blood corpuscles nearest to the surface have had time to subside before the blood coagulates. »The inflammatory crust or size is not a new-formed substance, but is merely the coagulable lymph separated from the rest of the blood.»[2] He points out that there are consequently two circumstances which each one by itself or together could occasion the white layer: *the delayed coagulation of the blood or the increased velocity of sinking of the corpuscles*, and queries as to which of these circumstances may have the greatest influence.

Therewith the essential feature of the problem is clearly given for the first time and the principal enquiry established which in the following is to divide the scientists in two factions.

On account of a misunderstanding — at least common in the German literary works on the subject[3] — HEWSON was regarded as having answered the inquiry in such a way as to imply that it was the delayed coagulation which was of greatest importance. One had not far to seek for this explanation and it was probably widely-spread among physiologists and pathologists at the beginning of the nineteenth century. And, as we shall see, there were in reality several facts which seemed to confirm the correctness of the same.

There was soon great experience at hand regarding the fact that even in the non-sizy blood a buffy coat could be produced by any means which hindered coagulation for a sufficiently long time. HEWSON had discovered that the blood in a vertically held vein of a dog, killed immediately before the experiment, coagulates very slowly and consequently under formation of a buffy coat.[4] It was later proved in many quarters[5] that the pathological phenomenon could be regularly produced even in the case of healthy people by receiving the blood during venesection in a gut, an oiled basin or by the admixture of sugar or a solution of neutral salts — all means which delayed coagulation.

---

[1] HEWSON, loc. cit. pp. 31—32.

[2] HEWSON, loc. cit. p. 73.

[3] NASSE, Das Blut, Bonn, 1836, p. 205, or MÜLLER, JOHANNES, Handbuch der Physiologie des Menschen, Coblenz, 1833, Vol. 1, p. 111.

[4] HEWSON, loc. cit. p. 32.

[5] NASSE, loc. cit. p. 206.

This view was further confirmed by the numerous experiments which placed the fact beyond a doubt that sizy blood, as a rule, coagulates more slowly, than the normal blood. HEWSON[1] had noticed this fact, NASSE,[2] JOHANNES MÜLLER[3] witness to the same. The most comprehensive material has emanated from the Italian POLLI[4] who, in material which was prodigious for his time, comprising as it did 405 cases, shows that the time for coagulation is on an average double as long for buffy as for normal blood.

It is also this opinion that the buffy coat is nothing else but a sign of the reduced rapidity of coagulation in the blood which may be said to have won the game, judging from the statesments in the modern literature.[5]

This mistake is difficult to explain. Nearly all those writers who have to any extent scientifically worked out this question have given their opinion that the greater rapidity of sinking of the corpuscles has a very considerable influence on the genesis of the buffy coat. (HEWSON,[6] VAN DER KOLK,[7] ALISON,[8] NASSE,[9] HENLE,[10] JONES,[11] GULLIVER,[12] JOHANNES MÜLLER,[13] LEHMANN.[14]) And of these scientists the first 7 mentioned who have debated the question as to which of these two factors, delayed coagulation or greater rapidity of sinking, is of the greater importance, have come to the conclusion that the rapidity of sinking is the decisive one.

---

[1] HEWSON, loc. cit. p. 36.
[2] NASSE, loc. cit. p. 209.
[3] MÜLLER, loc. cit. p. 111.
[4] POLLI, Die Gerinnung und Speckhaut des Blutes. Handbibliothek des Auslandes, ECKSTEIN, 4. Wien. 1845. p. 9.
[5] See VILLARET, Handwörterbuch der gesamten Medizin. Stuttgart. 1888. Vol. 1. p. 213. HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden. 1904. p. 189. (concerning horse blood). NAGEL, Handbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig. 1910. Erg. band. p. 11.
[6] HEWSON, loc. cit. pp. 37, 39, 57, 58, 73.
[7] SCHROEDER VAN DER KOLK, Sanguinis coagulantis historia. GRONINGAE, 1820. p. 64.
[8] ALISON, Out. Physiol. and Path. Edin. 1833, cit. HEWSON, loc. cit. GULLIVER's notes, p. 34.
[9] NASSE, loc. cit. p. 209.
[10] HENLE, Allgemeine Anatomie. Leipzig. 1841. p. 435.
[11] JONES, Observations in some points in the Anatomy, Physiology and Pathology of the blood. Bibliothek von Vorlesungen. 34. Leipzig 1844. pp. 480—488. See also, On the distinction between Healthy and Buffy Blood in minute quantities. Edinburgh med. and surg. journal 60. 1843. p. 309.
[12] GULLIVER, see HEWSON. loc. cit. notes p. 34.
[13] MÜLLER, loc. cit. pp. 111—112.
[14] LEHMANN, Zoochemie, Heidelberg, 1858. p. 164. See also p. 120.

HEWSON already alleged the fact in a manner, which ought not to have given rise to any misunderstanding, that it is more characteristic for buffy blood, that the corpucles sink hastily than that coagulation is delayed. VAN DER KOLK further pointed out that in the pathological blood the clear plasma, »crustae fons atque origo», begins to collect long before the time at which the healthy blood coagulates, and that in consequence, as has later been pointed out from many quarters, a two-layered blood cake is not infrequently to be met with in blood with a normal time of coagulation. STOKER[1] states that a buffy coat can be obtained, when the time of cogulation has been of but a few minutes' duration, but it may be absent, if that time has extended to 40 mins. duration. It was further remarked that in those cases where coagulation had been experimentally hindered by some one of the abovementioned means, and a clear plasma layer had been produced with a consequent buffy coat, this plasma layer had made its appearance at a considerably later period than had been the case in the pathological blood. NASSE, probably the one who has most deeply discussed this question, sums up his experience thus:

»Es stellte sich bei einer Vergleichung zuerst als ausnahmloses Gesetz heraus, dass bei schneller Gerinnung und bei langsamem Senken keine Faserhaut sich bildet; zweitens dass sich bei schnellem Senken, mag nun die Gerinnung langsam oder schnell sein, sich in der Regel eine Faserhaut vorfindet, woraus deutlich hervorgeht, dass die Gerinnung einen weit beschränktern Einfluss auf die Bildung der Faserhaut besitzt als die Neigung der Blutkörnchen sich zu senken.»

There is, besides, another point of view put forward by GULLIVER.[2] The delayed coagulation may, he says, for certain reasons be presumed to be a *consequence* of the greater rapidity of sinking of the corpuscles. The plasma released from the corpuscles coagulates much slower than the blood in its entirety. Inasmuch as coagulation begins from the outer layer of the blood portion in contact with the air, it must therefore be delayed in those cases, where the corpuscles have time to leave the top layer before the coagulation has begun there. This explanation, which agrees very well with modern investigations into the physiology and clinic of the coagulation of the blood, further depreciates the importance of delayed coagulation as prime factor.

---

[1] STOKER, Pathological observations, Dublin, 1823, cit. HEWSON, GULLIVER's notes. p. 34.

[2] GULLIVER, see HEWSON, loc. cit. p. 34.

It must, through the investigations here briefly referred to, be considered as established that the essential quality of the blood, showed by the occurrence of the white layer was this, that there was a greater rapidity in the sinking of the blood corpuscles.

The next inquiry into the solution of the problem was thus: what is the cause of the greater rapidity in the sinking of the corpuscles?

The scientist who before all others deserves the merit of having replied to this query is the German, HERMANN NASSE, often mentioned in the foregoing, who together with HEWSON may be said to share the honour of the essential progress in the clearing up of this phenomenon, which has baffled so many efforts. NASSE's work »Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht» was one of the most celebrated monographs on the blood during the whole of the nineteenth century and is often cited in other connections, but the several hundred pages of this work which deals with buffy blood and its causes have not attracted any attention.

NASSE rejects or reduces at first the hypothesis, which had been earlier brought forward, in order to explain the greater rapidity of sinking. Several scientists had presumed this to be depending on an increased difference in specific gravity between the corpuscles and the plasma, produced either by the fact that the corpuscles of the buffy blood were heavier, or its plasma lighter than that of the normal blood. As far as the corpuscles were concerned, HEWSON[1] had already shown that their specific gravity was not increased. He had found that the corpuscles from sizy blood and from normal blood sink with the same rapidity if they are suspended in the same medium, e. g. serum from normal blood. As far as the plasma is concerned, NASSE's[1] determinations showed, as later on also GULLIVER's,[2] that it is *heavier*, if anything, when it proceeds from sizy blood. Besides, one can indirectly convince oneself that the changes in the rapidity of sinking of the corpuscles are within wide boundaries completely independent of changes in the relation of specific gravity between the corpuscles and the medium in which they are suspended.[3] Changes, experimentally produced by certain admixtures in both directions of the specific gravity of the plasma, give, even in respect to the rapidity of sinking of the corpuscles, entirely opposite results to what one might a priori have expected. If the blood is diluted with a weak solution of common salt, which is specifically lighter than plasma, then the rapidity of sinking *is decreased;* but if the specific gravity of the plasma is increased by admixture of a heavier solution of gum or albumen, then the rapidity of sinking is *increased.* We shall return to NASSE's explanation of this paradoxical state of affairs.

---

[1] HEWSON, loc. cit. p. 39.

There is, however, as NASSE further shows, another circumstance, to which importance was attached even earlier[4] with regard to the formation of the buffy coat, not without a certain influence on the rapidity of sinking, namely, the quantity of the corpuscles. Ever since the eighteenth century it was known, as already mentioned in the foregoing chapter, that the non-complicated anæmia gave rise to buffy blood. NASSE shows by experiments[5] how the diminished quantity of corpuscles hereby is acting. By diluting defibrinated blood with serum, the quantity of corpuscles can be artificially reduced, and it is hereby shown that the stronger the dilution, the quicker the sedimentation. But as NASSE says, a fairly considerable admixture of serum is needed to produce a more obvious increase in the rapidity of sinking.

In this connection NASSE discusses also the relationship between the rapidity of sinking of the corpuscles and the specific gravity of the *blood*, which, as was already known at this time, stood in direct connection with the quantity of its corpuscles. There is, says NASSE[1], a certain agreement, inasmuch as the corpuscles generally subside more quickly in the light blood, slower, on the contrary, in the heavy blood. But this rule is far from being a fast one. In certain diseases, for instance, high specific gravity of the blood and acceleration in the sinking of the corpuscles accompany each other.

---

[1] NASSE, loc. cit. p. 223.

[2] GULLIVER, see HEWSON, loc. cit. GULLIVER's notes. p. 38.

[3] NASSE, loc. cit. p. 224. See also GULLIVER, Edinburgh med. and surg. journal 1845. Vol. 64. p. 360.

[4] HALES, Statick des Geblüts. Halle. 1748.

[5] NASSE, loc. cit. p. 219.

The conclusion will consequently be that if the decrease in the quantity of the corpuscles, especially when it is strongly pronounced, must of necessity play a certain part, not even that can be regarded as any general cause of the formation of the buffy coat.

But there is another explanation as NASSE discovered. *The corpuscles in buffy blood have a peculiar tendency to cluster*, which might be a cause of their increased capacity to sink. »So wenig man nun einen directen Einfluss der spezifischen Schwere der Blutkörperchen anzunehmen geneigt seyn kann, so wenig ist ein indirecter, bisher von niemand anerkannter zu läugnen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes hatte ich gefunden, dass die Körnchen je mehr sich ihrer verbinden, desto schneller zu Boden sinken und das ganz besonders in dem faserhäutigen Blute die Neigung sich zu vereinigen auffallend gross ist, so wohl in dem frischen als in dem geschlagenen.»[2]

The important conclusion which NASSE herewith brings forward is new, but the fundamentally important observation from which he proceeds is of older date.

In his lectures from the year 1786 JOHN HUNTER described pathological blood in the following manner: »In all inflammatory dispositions in the solids, whether universal or local, the blood has an increased disposition to separate into its component parts, the red globules become less uniformly diffused, and their attraction to one another becomes stronger, so that the blood when out of the vessels soon becomes cloudy or muddy and dusky in its colour, and when spread over any surface it appears mottled, the red blood attracting itself and forming spots of red.» [3]

The same observation was, as it appears, independent of HUNTER, well-known in Dutch medical circles at the beginning of the nineteenth century. VAN DER KOLK[1] thus describes how the blood evacuated from a pregnant woman showed itself on the sides of the basin after $^1/_2$ min. divided up into red flakes or flecks, surrounded by absolutely clear plasma. This phenomenon does not appear in the normal blood, but is characteristic for an inflammatory condition as well as for pregnancy, as even VAN DER KOLK's colleagues BUSCH, TELLEGEN and OUDEMAN depose, and is in these conditions still more regular a phenomenon than is the buffy coat itself.

---

[1] NASSE, loc. cit. p. 221.

[2] NASSE, loc. cit. p. 236. See also, p. 34.

[3] HUNTER, loc. cit. Vol. 1. p. 235.

During the short period towards the middle of the last century, when science was still occupied with the changes in the blood which stand in connection with the buffy coat, a quantity of facts were brought to light, which might well be said to have shown that the clustering of the corpuscles or agglutination — as we would more modernly wish to express this occurrence in the following — must be the essential cause of accelerated sinking. Among the writers, who have corroborated the observations of NASSE and even in some points developed his proposition, may be named JONES, GULLIVER, HENLE, LEHMANN.

First of all the clinical material revealed that there was a pronounced parallelism between the sinking rapidity of the corpuscles and the degree of their agglutination. This is, as JONES[2] pointed out, such a well-established fact, that it can be turned to practical account. It is not necessary to resort to such a big inroad as a venesection in order to know whether a patient's blood has a disposition to form a buffy coat, »buffy tendency», or not. It is sufficient if a drop of blood taken from the finger-top and pressed between two pieces of glass if the blood is changed shows a dotted appearance, but otherwise forms an equal, diffuse, florid layer. And just as there are differences in the degree to which the buffy coat is developed, corresponding degrees can be distinguished by the distinctness with which these dots make their appearance.

The agglutination of the corpuscles as the essential property of buffy blood gave, as especially GULLIVER[3] found out, the explanation to a peculiar observation known for a long time. Since HARVEY's time, at least, it was known that even the blood of healthy horses had a strong tendency to become buffy. The sinking rapidity of the corpuscles in horses' blood is much greater than in that of all other healthy animals, which have been examined, and of human beings and there exists an agglutination, which for the horse is physiological, but so strongly pronounced that it can only be compared with that which occurs in human beings during serious diseases.

---

[1] SCHROEDER VAN DER KOLK, loc. cit. p. 64.

[2] JONES, On the distinction between Healthy and Buffy Blood in minute quantities. Edinburgh med. and surg. journal. 1843. Vol. 60. p. 309.

[3] GULLIVER, On the Buffy coat of the blood. Edinburgh med. and surg. journal, 1845. Vol. 64. p. 360.

GULLIVER speaks of an observation made during his experiments with horseblood, which even holds good in reference to pathological human blood. In the fresh or newly-shaken blood the corpuscles sink during the first few minutes much more slowly than is the case later on. This stands in agreement with the fact that the aggregation of the corpuscles does not take place momentarily, but needs a certain time to form.

By paing attention to the agglutination, one obtained at last the explanation of the above-named experiments, whereby one could change the sinking rapidity by admixture of foreign substances to the blood. Those substances which, in the same way as a solution of gum, accelerated the sinking, caused an increased agglutination. Those substances, on the contrary, which, as common kitchen salt, reduced the rapidity of sinking, diminished or hindered agglutination.[1]

As I shall further discuss the importance of agglutination for the sinking rapidity in the latter part of this work, the statements given may be sufficient to show how far this question had already advanced before the middle of the last century.

At this time, however, they had in another respect come still further in the solution of the problem. The theory just spoken of above — that the chief cause of the buffy coat was the increased tendency of the corpuscles to agglutinate — got points of contact with another interpretation of the origin of the buffy coat not yet touched upon in this chapter, but very ancient. Presumably as far back as this change in the blood had been observed, the white top-layer had been interpreted, as was natural, as an expression for an increase and new formation of that substance whereof it consisted.

---

[1] See in addition to NASSE also GULLIVER, loc. cit. p. 360.

Even the Greeks were of the opinion that the crust depended on the increase of one of the four fluids in the blood, namely, the phlegm.

The majority of the eighteenth century authors presumed, as has also been remarked, that buffy matter was a pathologically new-formed substance, which was held by some to be a product of conversion from the corpuscles, by others from the serum. It followed from this that the thicker the development of the buffy coat, the farther the pathological conversion was considered to have advanced.

As during the nineteenth century, thus long after HEWSON's experiments, the opinion was becoming general that the buffy coat consisted of the fibrin which is normally to be found in the blood, the conclusion was drawn that it arose from an increase of this substance.

This idea which had originated under ocular impression received support from those experiments on the chemistry of the blood which were carried out at the beginning of the nineteenth century.

The Englishman, SCUDAMORE,[1] was probably the first who by quantitative analysis really established that the fibrin is, as a rule, increased in sizy blood. By determining in about 30 cases the relation of weight between the coagulum and the fibrin which had become isolated by washing the former with water and dried, he came to the result that the two-layered blood-clot holds on an average several times as much fibrin as the normal one.

The greatest and most valuable research was carried out by the Frenchmen ANDRAL and GAVARRET.[2] In very comprehensive experimental series in various diseases and groups of diseases they determined the fibrin percentage after a principle similar to SCUDAMORE's, not as the latter in the blood cake, but what is of course of greater interest in the blood itself. In phlegmasia, for which ANDRAL held the typical buffy coat to be absolutely characteristic, the quantity of fibrin which normally amounts to 3 in 1000 showed itself without exception increased to over 4 and on an average up to about 8 in 1000.

---

[1] SCUDAMORE, Ein Versuch über das Blut, German translation. Würzburg. 1826. p. 70.

[2] ANDRAL et GAVARRET, Recherches sur les modifications de proportion de quelques principes du sang. Paris 1840.

Possibly both these researches, but in any case certainly the last-named, refer to the white, solid buffy coat only, the typical crusta inflammatoria, whose character and presence have been further described in the foregoing chapter.

Even if it could be regarded as established, after these experiments, that in those cases where this form of buffy coat occurred the fibrin percentage was increased, yet it was in nowise, proved that the fibrin-increase was the cause of the buffy coat. These two phenomena may be thought to be co-ordinated, but all attempt at explanation is lacking not only in the older literature (with but few exeptions) but also in Andral's and Gavarret's celebrated treatise, which was published as late as 1840, as to why the increase of this substance — whether it be called phlegma or fibrin — brings about its separation. After the description of the mechanism of the buffy coat as above given, one cannot a priori see any reason why this should be the case.

But a good portion of truth may, none the less, be found in this idea, which can in fact be traced back to antiquity.

There occurs even in Hewson's often mentioned work an observation which must be interpreted, and is also by this scientist himself interpreted in such wise that the fibrin must be of a certain importance for the origin of the buffy coat.

Hewson[1] points out the important fact that the sinking speed of the corpuscles is very much greater in plasma than in serum from the same blood. He from this observation draws the conclusion that the plasma is thinner than the serum and that this attenuation must be due to the differing factor, namely, the coagulable lymph i. e. the dissolved fibrin. In this way he arrives at the hypothesis that the plasma of the sizy blood, in which the corpuscles sink more rapidly, must be regarded as being more strongly attenuated by the fibrin than the plasma of the normal blood. »The whole mass of blood seems to be thinner than the serum alone; or, the coagulable lymph seems too be so much attenuated in these cases, as even to dilute the serum, which at first sight appears a paradox.»

---

[1] Hewson, loc. cit. pp. 37—39.

It appears from the coherence that HEWSON by »thinner» means not specifically lighter but less viscous, because the author by this argument opposes the above-mentioned opinion of the Boerhaave School, that the sizy blood is stickier and more viscid than the normal blood. In other words, HEWSON presumes that serum is more viscous than plasma, and that the plasma of normal blood is more viscous than the plasma of blood changed through inflammation.

HEWSON is here guilty of a mistake at least as far as the first assertion is concerned, which the modern reader will readily understand, and which has been brought to notice by his countryman and conscientious commentator GULLIVER. GULLIVER certainly was not aware of any method by which to determine the viscosity of a fluid or its consistency, as he calls this property, but he draws attention to the fact that the sinking rapidity of the corpuscles is promoted by the admixture of a viscous solution of gum, but is reduced by an admixture of a thin solution of common salt.[1]

HEWSON's observation is, however, correct and his discovery constitutes one of the most important contributions to the theory of the buffy coat. JOHANNES MÜLLER[2] (who on this point as well as on many others was ignorant of HEWSON's work), NASSE,[3] and GULLIVER unanimously testify that the sinking rapidity in the defibrinated blood only constitutes a fraction of that attained in the fresh blood. This fact is, moreover, emphazised as a further and strong proof against the above mentioned theory, that the specific gravity of the medium could have anything to signify in the matter. JOHANNES MÜLLER, who, contrary to the other two scientists here-mentioned, overlooked the importance of the agglutination, has attached importance especially to the observation of the sinking-promoting character of fibrin dissolved in plasma, however without explaining the mechanism of this effect. In his handbook which lays the foundation for modern physiology, (1833) and where in few pages he has concentrated his detailed studies on the causes of the buffy coat, he attributes to the quantity of fibrin a determinative influence on the formation of this phenomenon.

---

[1] GULLIVER, loc. cit.
[2] MÜLLER, loc. cit. p. 112.
[3] NASSE, loc. cit. p. 216.

If we except various other theories respecting changes in the blood, which have been ranked as causes of the genesis of the buffy coat, such as increased percentage of fat (MULDER),[1] diminished quantity of electricity (BELLINGERI),[2] reduced percentage of common salt (DENIS),[3] and which (possibly with exception of last-named) are presented without sufficient foundation, or have already in the old literature been refuted, the solution of the problem may be said to have advanced along two lines, which, as we shall see, cannot be quite reconcilable. For the sake of obtaining a general survey, I will here present the chief facts relating to the development described in the foregoing:

The buffy coat arises on account of

A) The retarded coagulation of the blood, or
B) The increased sinking velocity of the corpuscles.

A is shown to be of subordinate importance and possibly secondary to B.

The increased sinking velocity of the corpuscles depends on:

1) Diminished quantity of corpuscles.
2) The agglutination of the corpuscles.
3) Increased quantity of fibrin.

1 is of subordinate importance and probably only comes into question in anæmia. 2 and 3 thus remain as the two essential properties of sizy blood.

Why then did one not draw the last conclusion that the increased quantity of fibrin was the cause of the agglutination and thus indirectly of the increased rapidity of sinking? This conclusion was, of course, under debate and JONES[4] speaks of an observation which strongly supports such a theory. He found that the capacity for aggregation belonging to corpuscles coming from a healthy person could be increased by the admixture of plasma abounding in fibrin.

There were two circumstances which stood in the way, both very clearly set forth by NASSE. The first objection urged was that the corpuscles certainly sink more slowly in the defibrinated than in the fresh blood, but they sink much more quickly in the defibrinated buffy blood than in the defibrinated normal blood.[1] It is the same case with the agglutination.[2] Thus the relationship between the sinking rapidity and agglutination in the healthy and in the unhealthy blood is maintained even in the serum, after the influence of the greater or lesser quantity of fibrin has been eliminated.

---

[1] MULDER, cit. NASSE, loc. cit. p. 217.

[2] BELLINGERI, cit. NASSE, loc. cit. p. 213.

[3] DENIS, Essai sur l'application de la chimie à l'étude du sang de l'homme. Paris. 1838. pp. 291, 316 a. f.

[4] JONES, Observations in some points in the anatomy, physiology and pathology of the blood. Bibliothek von Vorlesungen. 34. Leipzig. 1844. p. 488.

The other objection is founded on the circumstance that as NASSE's, and earlier even DAVY's experiments have proved, there are too many exceptions to the rule that increased quantity of fibrin and buffy coat accompany each other.[3] The deviation points to the fact that the buffy coat is sometimes to be found in blood, which, on analysis, has been proved to contain a normal percentage of fibrin. Thus the transparent buffy coat, often thick but loose in consistency, found in pyrexia, in which, according to ANDRAL's determinations, the fibrin is even reduced, could not be explained.

NASSE consequently closes his unsurpassed analysis of the causes of the buffy coat with the following words: »Endlich muss hier nochmals die Bemerkung wiederholt werden, dass die die Blutkörnchen betreffende und in einer grossen Neigung derselben zur Vereinigung unter einander sich aussprechende Veränderung dem faserhäutigen Blute wesentlicher sei als die durch die äusseren Merkmale des gerinnenden und geronnenen Faserstoffs sich kund gebende Modification dieses Bestandtheils, indem jene viel gleichmässiger der Faserhautbildung entspricht als diese.»[4]

We have now come to the end of the historical development of the chemistry and physics of the buffy coat. As far as I know, there are no works from the latter decades of the last century and the two first of the present which can approximately compete with the above referred to concerning a clear explanation of this phenomenon itself, nor concerning the peculiar changes in the blood, on which it is especially depending: increased sinking rapidity of the corpuscles or causes of same. Descriptions of the buffy coat, which I have found well worthy of consideration, are to be found in a few pages of BRÜCKE's physiology (1875)[1] and more especially in a work of PFEIFFER's (1897).[2] The latter gives us a good survey of the most important researches as to the origin of the buffy coat, and has himself treated the subject on a few points. In point of principle he contributes nothing new, but thanks to the advance of technic he is able to corroborate some of the results of the classical experiments.

---

[1] NASSE, loc. cit. p. 214.
[2] See quotation p. 49. See also HENLE, loc. cit. p. 436.
[3] NASSE, loc. cit. p. 215.
[4] NASSE, loc. cit. p. 240.

PFEIFFER has by direct determinations established the relation between the specific weight of the corpuscles and that of the serum, partly upon clinical material and partly upon various species of animals, with distinct differences in the sinking rapidity of the corpuscles in the defibrinated blood, as in the horse, in which, as I have said before, the sinking rapidity is unusually great, and in cattle, in which it was long ago known that the sinking rapidity is minimal. The values hereby found only confirm the fact that the differences in specific gravity are without influence on differences in the rapidity of sinking. In the case of the above species of animals, the above-mentioned relation (corpuscles versus serum) was, for instance, even greater in the blood of cattle.

With the now perfected technic of the nineties PFEIFFER has further determined the viscosity in some cases with different sinking rapidity, and thereby has proved, that one can in nowise infer reduced viscosity from increased sinking rapidity. For instance, the serum of cattle was shown to be less viscid than that of a horse, although, as beforesaid, the sinking rapidity is so very much less in the former case than in the latter.

On looking back at the description given in this chapter of what I would briefly call the mechanism of the buffy coat, it will be seen that several factors are involved in the same. It may be presumed that the majority of the writers above referred to in their endeavours to get at and accentuate the most important one have fallen into the error of too great a generalization. In conformity with what NASSE emphasizes, it is possible that the different factors vary in importance in different cases. In my opinion, we here touch upon the weakest point with respect to the symptomatical applicability of the buffy coat. As was intimated at the close of the foregoing chapter, we have here the principal reason why the buffy coat will be unlikely to resume its former place in symptomatology.

---

[1] BRÜCKE, Vorlesungen über Physiologie. Wien. 1875. Vol. 1. pp. 117, 118, 119.

[2] PFEIFFER, Über den Fibringehalt des menschlichen Blutes und die Beziehungen desselben zur sogenannten Crusta phlogistica. Zeitschrift für klinische Medicin. Berlin. 1897. Vol. 33. p. 234.

Clinical analysis seeks as far as possible to divide the complex symptoms into their simple components. As we have seen, the origin of the buffy coat is depending on two principal factors, the time of coagulation of the blood and the sinking speed of the corpuscles. Even if it be probable, as GULLIVER believed, that the former is depending largely on the latter, yet there are indisputable differences in time of coagulation which do not stand in any direct connection with the sinking rapidity of the corpuscles. The modern experimental methods concerning time of coagulation — in which the sinking speed of the corpuscles has no chance of asserting itself — have proved this. In hemophilia, for instance, the blood keeps fluid so long that one may conclude that the corpuscles have time to subside, even if their sinking speed be but slight. Pathological abatements in the time of coagulation of the blood have, of course, a contrary, i. e. a retarding influence on the origin of the buffy coat. The absence or presence of this phenomenon is, in other words, an equation with two unknown quantities, and the appearance of the coagulum does not give us any definite idea either of the sinking speed of the corpuscles or of the time of coagulation of the blood, which are two different matters.

There is, moreover, a methodic difficulty connected herewith which would prove an obstacle for a resumption of the study of the buffy coat and which, in consideration of the greater demand for precision made by modern science, should not be underrated. The time of coagulation of the blood is, unfortunately, depending on many outward influences which the modern methods of determination might certainly keep fairly well under control, working as they do with small quantities of blood, but which are not so easy to subdue with the large quantities that are needed, in order to bring about the formation of the buffy coat. Most of the abovementioned technical rules, (strong flow of blood, etc.) which according to the literature of the old school should be observed when abstracting and taking up the blood, had been proved by experience. Their importance lay to a certain extent in their insuring a certain uniformity with respect to such circumstances which influence the time of coagulation. It may be inferred from the literature that this only partially succeeded. Many writers complained of the buffy coat being a rather irregular phenomenon, and that it often happened that among several blood portions taken from the same venesection, some were sizy, others not. This was probably due to the fact that the time of coagulation varied, depending on circumstances of which one was not the master. It is for instance impossible to obtain at different venesections an equally strong and smooth flow of blood.

The objection may be urged that the external moments which influence the time of coagulation can be more easily controlled if small quantities of blood are employed, 10—20 ccm. which can be extracted with a puncture needle or puncture syringe. But the blood then coagulates too quickly, a small blood portion coagulating much quicker than a large one. The corpuscles have not time to subside, even if their sinking pace is rapid. This was the reason why it was necessary to use big portions of blood for the study of the buffy coat.

Finally it is especially through CANNON's experiments established that the time of coagulation depends on what I would call inner circumstances, which the physician would probably have still less under his control. CANNON[1] and his coworkers have shown that the blood coagulates distinctly quicker under different mental excitements such as fear, rage, etc. This surely explains the statement often met with in old literature, that the blood during great fright or fainting of the patient showed reduced buffy tendency.[2]

According to these arguments the logical development would have been to divide the phenomenon into its two chief factors, and separately examine the time of coagulation of the blood and the sinking rapidity of the corpuscles. The former of these researches has, as we know, been taken up by modern clinical science. There are manifold methods of estimating the rapidity of coagulation of the blood.

---

[1] CANNON, Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York + London 1915.

[2] See NASSE loc. cit. p. 58.

The latter part of the project, that of a separate examination of the sinking rapidity of the corpuscles, would probably also have become reality, if medical science had not taken a new turn about the middle of the last century.

As far as I know, there is only one scientist (with one follower) from a later period who has observed and carried out systematic experiments on clinical material respecting the sinking rapidity of the corpuscles, namely, BIERNACKI of Warschau, who in the nineties published several essays on this subject.[1] He started from independent observations which he had by chance made when working out a method by which the corpuscle volume could be determined by the extent of the red sediment in bloodtests, in which the red corpuscles had settled spontaneously. BIERNACKI was lacking in knowledge of the older literature, or, in any case, did not understand the connection between the classical works on the causes of the buffy coat and his own discovery. A contrary state of affairs would have spared him serious theoretical mistakes. Nevertheless, BIERNACKI has the merit of being the first to have sought to call attention to a practical clinical method of measuring in bloodtests in which coagulation has been prevented, the sinking rapidity of the corpuscles, or rather the sedimentation speed, which, as we shall see, according to BIERNACKI's terminology is not quite the same thing.

Quite as the older scientists, BIERNACKI understood that the differences which he had observed in the speed with which the red corpuscles settled did not depend on simple mechanical conditions, whereby he means differences in the relation of specific gravity between plasma and corpuscles, but that there must be some other reason. That which he believed himself to have found, is most peculiar. The living blood in the organism must, in BIERNACKI's opinion, be regarded as consisting chiefly of corpuscles, and only to a comparatively insignificant extent of free plasma. The greater part of the plasma is *enclosed* in the red corpuscles. The process which leads to the deposition of the plasma on the top of the corpuscles in blood-tests, does not consist in their simply sinking, but consists chiefly in their *secretion* of the plasma at the dying-off of the blood. This secretion takes place with various degrees of speed. »Gewiss sind alle derartigen Erscheinungen (various degrees of settling speed) vom Standpunkte der rein mekanischen Theorie ganz dunkel. Dagegen lassen sie sich leicht deuten durch die Annahme, dass die Eigenschaft der Blutkörperchen, beim Absterben das Plasma auszuscheiden unter verschiedenen Umständen nicht im gleichem Grade vorhanden ist.» In a work published three years later (1897) the writer retains his standpoint unchanged. Support to this theory was given by the fact that, as BIERNACKI believed to have discovered, the corpuscles in the sediment were less voluminous than in the fresh blood.

---

[1] BIERNACKI. Über die Beziehung des Plasmas zu den rothen Blutkörperchen und über den Werth verschiedener Methoden der Blutkörperchenvolumbestimmung. Zeitschrift f. physiologische Chemie. Vol. 19. 1894. Blutkörperchen und Plasma in ihren gegenseitigen Beziehungen. Wiener med. Wochenschr. Nr. 36 and 37. 1894. Weitere Beobachtungen über die spontane Blutsedimentirung. Zeitschrift f. physiologische Chemie. Vol. 23. 1897. Die spontane Blutsedimentirung als eine wissenschaftliche und praktisch-klinische Untersuchungsmethode. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48 and 53. 1897.

In some other respects BIERNACKI came to a result which agreed with that arrived at by the classical authors. He ascertained that the sedimentation speed is less in serum than in plasma, and thereby drew the conclusion that the fibrinogen must play a chief part in the increased speed of sedimentation. The explanation of the deviations from this parallelism which he found, quite as did the scientists of old, deserves to be brought to notice. AL. SCHMIDT, DASTRE and ARTHUR had at this time shown that the fibrinogen is not completely converted into fibrin when the blood coagulates, but that there remains a certain variable quantity of the fibrinogen in the serum. BIERNACKI postulates that this part of the fibrinogen is especially great in those cases where at one and the same time a great sedimentation speed of the corpuscles and comparatively too small a quantity of fibrin is met with BIERNACKI has finally also called attention to the fact that the quantity of corpuscles must be regarded as influencing the sedimentation speed, so that blood which is poorer in corpuscles settles more quickly.

The new and valuable element in BIERNACKI's work lies in the clinical application. The above theory has, however, reacted on the practical process. BIERNACKI never actually measured the sinking pace of the corpuscles, but the plasma volume which at different times had been »secreted». He determined how many ccm. of clear plasma had collected above the red sediment after $^1/_2$ and after 1 hour and stated in number per cent how great a share these volumes formed of the plasma volume collected at the end of the sedimentation. The definitive plasma volume was determined after 24 hours. It was likewise BIERNACKI's peculiar interpretation of the nature of the phenomenon which induced him to let sedimentation take place in a very low blood column whilst, as he himself said, the settling speed here is greater. It would be well to differentiate here between what the older scientists and I myself have meant by the sinking speed of the corpuscles and what BIERNACKI meant by the speed of sedimentation, the term which this writer most often employs and which in this account I have reserved for him. I will take the first of BIERNACKI's own experiments on the importance of the form of the receptacle. 10 ccm. of oxalate blood is poured into each of 2 different glass cylinders; the narrow and high one gives a blood column of 88 mm:s in height; the low and wide one a blood column of 42 mm:s in height. In the first-named 5,4 ccm. of plasma has deposited after $^1/_2$ hour; in the latter after the same time 5,7 ccm. In the last-mentioned the corpuscles have thus, according to BIERNACKI, settled more quickly, secreted more plasma. The average sinking rapidity measured as the way which the top layer of corpuscles has descended, has, on the contrary, only been half as great in the last mentioned lower cylinder. One can easily see from the above figures that the corpuscles in the first case had sunk 48 mm., in the latter only 24 mm. BIERNACKI used consequently small graduated glass cylinders with the upper mark, up to which the blood was poured in, only 20 mm. above the bottom of cylinders.

BIERNACKI believes that the clinical value of his method is enhanced if two blood-tests be taken. In the one, the coagulation is prevented by admixture of natrium oxalate in solid form; the other is defibrinated. The first of these, says the writer, gives an idea of the volume of fibrinogen in the plasma; the latter the quantity of fibrinogen in the serum. In this way, one should be able to get an idea of the volume of fibrin formed by the defibrination.

The most valuable information is acquired by the first-mentioned of these tests, the sedimentation in the oxalate plasma; and it is, moreover, the result of this one alone which the writer discusses in detail. The $^1/_2$ hour and 1 hour values, obtained in the manner above described, lie normally between

20—35 or 40—70. The pathological sedimentation appears outside of these limits and is divided into two chief types, the quick and the slow ones. In the former case, which is especially characteristic for certain diseases accompanied by fevers as rheumatism of the joints and pneumonia, the above figures go up to 40—85 or 80—95. In the latter case, which is usual in emphysema, heart diseases, but especially so for a certain group of functional neurosis (nervous individuals with predominant neurastenic symptoms), the above figures go down to 10—15 or 20—30. (Re-reckoned in sinking speeds these will be with the experimental arrangement in question — a blood column 20 mm. in height and on condition of a definitely secreted plasma volume of 50 % of the whole blood-test — the normal values 2—3 ½ mm. or 4—7 mm.; the pathologically increased values 4—8 ½ mm. or 8—9 ½ mm.; the pathologically diminished values 1—1 ½ mm. or 2—3 mm. The pathologically increased values were really some mm. higher on account of the fact that the final volume of the red sediment becomes less as Biernacki observed, the quicker the corpuscles settle, this depending, as he thought, on variations in the plasma volume enclosed within the corpuscles in the circulating blood.)

Attention must finally be called to the fact — which, however, cannot become the subject of further discussion — that Biernacki's theory practically amounts to the declaration that abnormal sedimentation is an indication of pathological oxidative processes within the organism.

In connection with Biernacki's research, there is a work by O. Müller,[1] who, by a method similar in nearly every detail, has carried on research work with respect to the sedimentary conditions of the blood. An increased speed in the sedimentation — in Biernacki's sense of the word — was noticed in the majority of pathological conditions, such as in nephritis, in a few cases of chlorosis, some cases of florid tuberculosis of the lungs, etc. A slow sedimentation occurred in a few cases with symptoms of heart-incompensation. Summing up his own 29 pathological cases with Biernacki's 70, Müller says, that all of them showed deviations from the type of sedimentation characteristic for the blood of healthy persons. Müller's work contained nothing new, if one excepts his attempt to fill up the gap found in Biernacki's theory, namely, as to how the fibrinogen may be imagined to increase sedimentation. Müller conceived the explanation in this wise, that the fibrinogen facilitates the passage of the plasma through the surface of the corpuscles. In closing his work Müller assumes a sceptical attitude towards Biernacki's process as a method for clinical research. In the first place, he found it too involved and, in the second place, the theoretical deductions, were, to his mind, not sufficiently firmly established. Müller indicated thereby those points which were, and even in my opinion are the weakest in Biernacki's work, the presence of which made it obvious that the suggestions, in many respects meritorious, were not sufficiently capable of development. Such a theoretical consequence as that the plasma, for instance, should really be reckoned as a component of the red corpuscles was of course apt to inspire distrust.

---

[1] Müller, Otfried, Beobachtungen über spontane Blutsedimentierung. Dissertation. Berlin. 1898.

Biernacki seems never to have observed the stronger agglutination of the corpuscles in the hastily settling blood and never took into account at all the fact that aggregation of suspended particles have influence on their sinking speed.

The aggregations of red corpuscles as a typical property of certain kinds of pathological blood has on the other hand been an object in itself for observation of later scientists. Dogiel[1] found in his studies of »Geldrollenbildung» that this normal phenomenon was very much more pronounced in blood from a patient suffering from pneumonia. Eisenberg[2] describes as a very peculiar fact the strong flocculation of the red corpuscles in a case of pyocyaneus infection.

Contrary to the sporadic observations in the German literature of a more modern time, the French hematologists seem, more systematically, to have called attention to the question now before us. Bezancon and Labbé[3] for instance distinguish in their great Traité d'Hématologie according to Hayem three kinds of blood from the viewpoint of the microscopical appearance of the fresh drop. It is hereby especially the question of the different character of the fibrin reticulum generating itself at the coagulation, but the account at this point contains so much of interest according to the present theme, that I reproduce it in its entirety.

---

[1] Dogiel, Über die Ursache der Geldrollenbildung im Blute des Menschen und der Thiere. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Phys. Abt. Vol. 3. 1879.

[2] Eisenberg, Centralbl. f. Bacteriologie. Vol. 34. 1903.

[3] Bezançon and Labbé, Traité d'Hématologie. Paris 1904. p. 67. See further Hayem, Leçons sur les modifications du sang. Paris 1882. pp. 351—356.

HAYEM distinguishes:

»1) Le *sang normal*, où le réticulum apparaît assez rapidement (au bout de 10 à 15 minutes), mais n'est pas très abondant. Les globules rouges forment des îlots au milieu de la mer plasmatique. Les globules blancs sont peu nombreux.

Ce type de sang se retrouve aussi à l'état pathologique au cours de certaines affections qui n'augmentent pas la fibrine, comme la fièvre typhoide, le paludisme, la granulie.

2) Le *sang phlegmasique atténué*, où la coagulation est légèrement retardée, ou le réticulum fibrineux est formé de fibrilles épaisses en nombre modéré, ou de fibrilles grêles et serrées. Les îlots de globules tendent à se rejoindre. La leucocytose est modérée.

Ce type se voit dans la plupart des infections aiguës, dans les inflammations des séreuses liées à la tuberculose ou à une autre cause, dans la pneumonie tuberculeuse, les néphrites, la blennorragie aiguë, la grippe, l'érysipèle, la diphtérie, la variole à la periode de suppuration, la rougeole à la période d'éruption, la scarlatine avec angine.

3) Le *sang phlegmasique franc*, caractérisé par un retard de la coagulation, par l'apparition de filaments de fibrine nombreux et épais; par des piles de globules rouges plus épaisses et réunies les unes aux autres de facon à transformer en une série de lac isolés la mere plasmatique; par des globules blancs très abondants (leucocytose); par l'agglomération des hématoblastes qui constituent de véritables plaques phlegmasiques.

Ce type se rencontre dans la pneumonie et la rheumatisme articulaire aiguë. Il est moins franc dans la goutte aiguë, dans la pleurésie séro-fibrineuse aiguë, dans les phlegmons.»

Among all the observations collected in this quotation I will here only give special prominence to the fact that there exists a very pronounced parallelism between the richness of the fibrin reticulum and the tendency of the red corpuscles to join. But so far as I know, from this quarter there has not been any attempt made to bring the two phenomena into relationship with each other.

In conclusion I beg to remark that since I began the present researches upon the suspension-stability of the blood there are published two papers by BERCZELLER and STANKER [1] and by DE HAAN [2] concerning certain points of the matter. They are made independently of my own studies and obviously without knowledge of the literature mentioned above.

After my first publications the matter has been treated from different points of view by several writers as HÖBER,[3] RUNNSTRÖM,[4] SCHOU,[4] WESTERGREN,[5] PLOMAN,[6] LINZENMEIER,[7] PLAUT,[8] RUNGE,[9] POPPER,[10] SCHEMENSKY,[11] ASCHER,[12] SCHNEIDER.[13] ABDERHALDEN,[14] KÜRTEN.[15]

The result of most of these works will be discussed in the following parts.

---

[1] BERCZELLER und STANKER. Physikochemische Untersuchungen über die roten Blutkörperchen. Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biologie Vol. 3. p. 133. 1917.

[2] DE HAAN. Über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen verschiedener Blutarten im Hinblick auf deren Verwendbarkeit für Phagocytoseuntersuchungen. Biochem. Zeitschr. Vol. 86. p. 298. 1918.

[3] HÖBER. Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Münch. med. Wochenschr. Nr. 33. 1918, and Über die Bedeutung einiger Ionenglechgewichte für die Physiologie und Pathologie. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 16. 1920.

[4] RUNNSTRÖM et SCHOU. Note sur la sédimentation des globules rouges du sang des chèvres thyroidectomsées. Acta zoologica. Vol. 1. 1920.

[5] WESTERGREN. Studies of the Suspension Stability of the blood in Pulmonary Tuberculosis. Acta medica scandinavica. Vol. 54. p. 247. 1920.

[6] PLOMAN. Oftalmoskopiskt påvisande av variationer i blodkroppssuspensionens stabilitet. Hygiea. Vol. 82. p. 363. 1920. See also Demonstration ophtalmoscopique des variations de stabilité dens la suspension des globules rouges. Annales d'oculistique. Vol. 157. 1920.

[7] LINZENMEIER. Eine neue Schwangerschaftsreaktion und ihre theoretische Erklärung. Zentralblatt für Gynäkologie 44 Jahrg. Nr. 30. p. 816. 1920 and Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. 1. Mitteilung. Pflügers Archiv. Vol. 181. p. 169. 1920.

[8] PLAUT. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im Zitratblut bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. Nr. 10. p. 279. 1920.

[9] RUNGE. Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Gesunden und Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr. Nr 33. p. 953. 1920.

[10] POPPER. Sedimentierungsgeschwindigkeit des Luetikersblutes. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 38. p. 1068. 1920.

[11] SCHEMENSKY. Vergleichende Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im Zitratblut und den »stalagmometrischen Quotienten.» Münch. med. Wochenschr. Nr. 43. p. 1228. 1920.

[12] ASCHER. Bluntuntersuchungen bei Glaukom. Klinische Monatsblätter f. Augenheilkunde. Vol. 65. p. 380. 1920.

[13] SCHNEIDER in the same place as Ascher. loc. cit. p. 381.

[14] ABDERHALDEN. Fermentforschung. Vol. 4.

[15] KÜRTEN. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen in ihrer Beziehung zu Cholesterin med Lecithin. Pflügers Archiv. Vol. 185. p. 248. 1920.

Summary.

From the old medical literature we may conclude that the so-called crusta sanguinis or buffy coat was produced principally through agglutination of the red corpuscles, giving cause to increased sinking velocity of the same. In other words — the buffy coat indicated a reduced suspension-stability of the blood.

The observation of the buffy coat — to day forgotten — was the basis of the humoral pathology from the time of Hippocrates to the middle of the last century. The substance of the buffy coat was considered as the materia morbi. It corresponded for instance to the pathologically most important of the four fluids of antiquity — the phlegm.

This phenomenon has played an incomparable part in the healing art of older times and was for instance theoretically the most important fact, on which the blood-letting therapy was founded.

The suspension-stability of the Blood.

By

ROBIN FÅHRÆUS.

Part II.

CHAPTER IV.

The suspension-stability of the blood under different physiological and pathological conditions, especially during pregnancy.

The suggestion to these researches, which gave rise to the studies of the history of medicine presented in a preceding part, was given me by the observation that the blood of a pregnant woman differed in a striking manner from normal blood, i. e. the blood from healthy non-pregnant women or healthy men. This difference consisted therein that in tests, made non-coagulable by the admixture of sodium citrate, the red corpuscles sank very much faster in the blood of a pregnant woman than in normal blood.

This observation led me to investigate whether the increased sinking speed of the corpuscles was a phenomenon which constantly distinguished pregnancy and whether it occurred under other conditions. Before giving an account of the method according to which these investigations were carried out, I will only call attention that I use the expression suspension-stability to denote that property of the blood which is manifested in different sinking speed of the red corpuscles. A high degree of stability may be identified with slow sinking and vice versa. The reason of this terminology has been referred to in the introduction of this work and will be further developed in a later chapter.

The principle of the method has simply been that of measuring the velocity at which the red corpuscles descend in blood tests which have been prevented from coagulation. The blood has been obtained from one of the arm veins by means of a puncture needle and taken up directly in test tubes to which 2 ccm. of a 2 % sodium citrate solution had been added. The tubes were 17 cm. in length and of about 9 mm. inner diameter. They were marked for 10 ccm. contents. This mark lay at about 2 cm. from the mouth of the tube. The blood-letting was stopped as soon as the fluid had reached the 10 cm. mark. The ratio of citrate solution to blood was consequently as 1 to 4, and the height of the citrate blood mixture about 150 mm. After turning the tube up and down several times it was placed in vertical position.

In order to measure the sinking speed the distance which the corpuscles descend in a certain time has to be determined. Macroscopically we can only observe the sinking of the upper corpuscle layer but this with all desirable distinctness. The demarcation in the fluid column between the upper part consisting of clear plasma alone and the lower red and opaque one, is in most cases practically linear. The sinking speed has thus been obtained through measuring after a certain time the height of the clear plasma layer. It may occur in very rapidly settling tests that the line of demarcation is not sharply pronounced. In such cases we have to read off at the lower limit of the transition zone, i. e. at that place where the fluid column begins to be quite untransparent.

The period of time after which the reading off should be done, may be discussed. As further accounted for in the following, the sinking velocity is not the same during different phases of the sedimentation. During the first few minutes the sinking proceeds very slowly — even in later rapidly settling tests — is thereafter gradually increasing and attains on an average after about 20 mins. its definitive rate. If the sinking tubes were of unlimitep length, this definitely attained velocity would be retained for an unlimited period of time. But since for practical reasons we must confine ourselves to shorter tubes, there comes a moment, when the red sediment is collected at the bottom of the tube. But long time before the sedimentation thus is finished, a decrease in sinking velocity takes place. This decrease comes to pass at different times in different blood tests, among other reasons on account of different corpuscle number. In general the sinking velocity of the upper corpuscle layer is diminished when it has sunk 1/3 of the height of the blood column i. e. in the tubes used by me when the line of demarcation has descended 50 mm.

It will be seen from these facts that we cannot read off at any time and thereafter transfer the values obtained to a certain period of time by way of a simple calculation. The most detailed representation of the process of sedimentation is obtained by measuring the sinking on several occasions. But as with a clinical method we cannot enough strive after simplicity, and the trouble of following the whole sedimentation process in no way counterbalances the gain, it is advisable to read off after a certain time for all cases alike. This time has been fixed to *one hour* on the following grounds. After the lapse of this time the sedimentation has in every case proceeded so far that one gets readable results but is never — not even in the most rapidly settling tests — finished. It should, however, be emphasized that the values obtained in tests of the last named kind do not express the real sinking velocity of the corpuscles. A value of 80 mm. per hour would have given a value of several hundred of mm. had the sinking tube been sufficiently high.

In the following I shall call a blood test treated in the abovementioned manner a *stability-reaction*. The result of the reaction is given with a figure, which states the sinking in mm. per hour. The suspension-stability of the blood is said to be inversely proportional to this figure.

The reaction gives on one and the same person and on the same occasion of research very equal double values as shown by the following table, where the different 11 cases are arranged after degrees of suspension-stability.

1)	1.	1.
2)	3.	3.
3)	5.	5.
4)	8.	8.
5)	10.	11.
6)	12.	13.
7)	27.	29.

8) 35. 35.
9) 38. 40.
10) 55. 55.
11) 68. 71.

As to simplicity this reaction leaves nothing to wish for, but in order to reduce the discomfort for the patient I have tried to work out a method according to which the blood volume employed is confined to a drop of blood.

The apparatus is constructed as a very small syringe of glass supplied with a metal piston, which can be pushed out on a level with the mouth of the syringe. When using the apparatus sodium citrate solution is first drawn up to 1/5 of the volume of the syringe. The mouth of the syringe is then dipped into a drop of blood proceeding from the pricked finger tip, and the piston is fully drawn up. The mixing is performed by pushing down and drawing up the piston some few times, whereby the syringe is held mouth downwards. The capacity of the syringe is so small that the drop of blood will be hanging at the mouth of the syringe, when the piston is pushed down. After mixing, the syringe is hung up vertically, mouth downwards. The blood column obtained has a height of 25 mm. The reading off is effected after 20 mins. by the aid of a millimetre measure to be found on the outside of the glass tube.

I cannot, however, recommend this micro-method and have only mentioned it beacuse I have employed it in a certain group of clinical cases. The fault — which will probably make every micro-method inferior — is that the blood column does not become sufficiently high.

There is, however, a third method, which constitutes a modification of the one first described. It is worked out by WESTERGREN. The principle is that the blood is drawn up and mixed with the citrate solution in a puncture-syringe holding about 1 ccm. The citrate-blood is thereafter transferred into a pipet with an inner diameter of about 2.5 mm. which is placed in a stand, where a steel-spring presses the mouth of the pipet against a piece of india-rubber. The advantage of this method is that we obtain a high blood column (200 mm.) with a small amount of blood. As further the puncture with the here employed thin needle occasions but little inconvenience to the patient, daily tests can be taken. As to the details of this method, which I can warmly recommend, I refer to a previous volume of this journal.[1]

The stability-reactions following below (about 400 in number) have mostly been carried out with my macro-method, in some of the pathological cases with WESTERGREN's modification of the same. These two procedures give corresponding values, excepting that the last named gives somewhat higher figures in rapidly sinking tests. In 18 cases of psychosis I have exclusively made use of the above mentioned micro-method.

The reactions have been carried out at different hours of the day and in pathological cases on patients who were up from bed as well as keeping the same. I have not further examined the influence which may possibly be conceived to be exercised by fasting, digestion or bodily exercise. If different conditions of the digestive system have any influence at all, then it must be trifling compared to those produced by pregnancy or disease. I leave it out of question if long fasting produces any change. As far as bodily exercise is concerned there is reason to suppose that violent such may bring about a reduction of the suspension-stability (owing to increase in the total amount of protein; see below).

The stability-reaction gave the following values within following groups of healthy individuals:

7 *new-born* (the blood was obtained from the umbilical cord at delivery).

Male sex: $^1/_2$, $^1/_2$, $^1/_2$, $^1/_2$.
Female » $^1/_2$, $^1/_2$, $^1/_2$.
Average: $^1/_2$.

82 men (chiefly consisting of medical students and men liable to military service).

$^1/_2$, $^1/_2$.
1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.
2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2.
3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3. 3.
4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4.
5. 5. 5. 5.
6.
7. 7.
8.
9. 9. 9.

---

[1] WESTERGREN. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. Acta medica Scandinavica. Vol. 54. p. 247. 1920.

10.
11.
12.
17.
Average: *3.3.*

61 non-pregnant or not recently delivered women (chiefly hospital nurses and pupils in midwifery).
2. 2.
3. 3. 3. 3. 3.
4. 4. 4. 4.
5. 5. 5. 5. 5. 5. 5. 5. 5.
6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6. 6.
7. 7. 7. 7. 7. 7.
8. 8. 8. 8.
9. 9. 9. 9. 9. 9.
10. 10.
11.
12. 12. 12. 12.
13.
14. 14.
15.
29.
Average: *7.4.*

48 parturient pregnant women.
8.
18.
20. 21. 24. 24. 26. 27. 28. 28.
30. 31. 33. 35. 37. 39. 39.
40. 40. 42. 42. 43. 44. 45. 45. 45. 45. 48. 48. 49.
50. 50. 51. 52. 55. 55. 59.
60. 60. 62. 64. 64. 65. 65. 68.
75. 77.
80.
Average: *44.9.*

33 pregnant women in different stages of progression (reckoned from the time of the last menstruation). This material consisted partly of healthy pregnant and partly of afebrile and non-severely bleeding patients, who had been admitted to the maternity hospital on account of symptoms of abortion. On two of these individuals the reaction was carried out twice at different times.

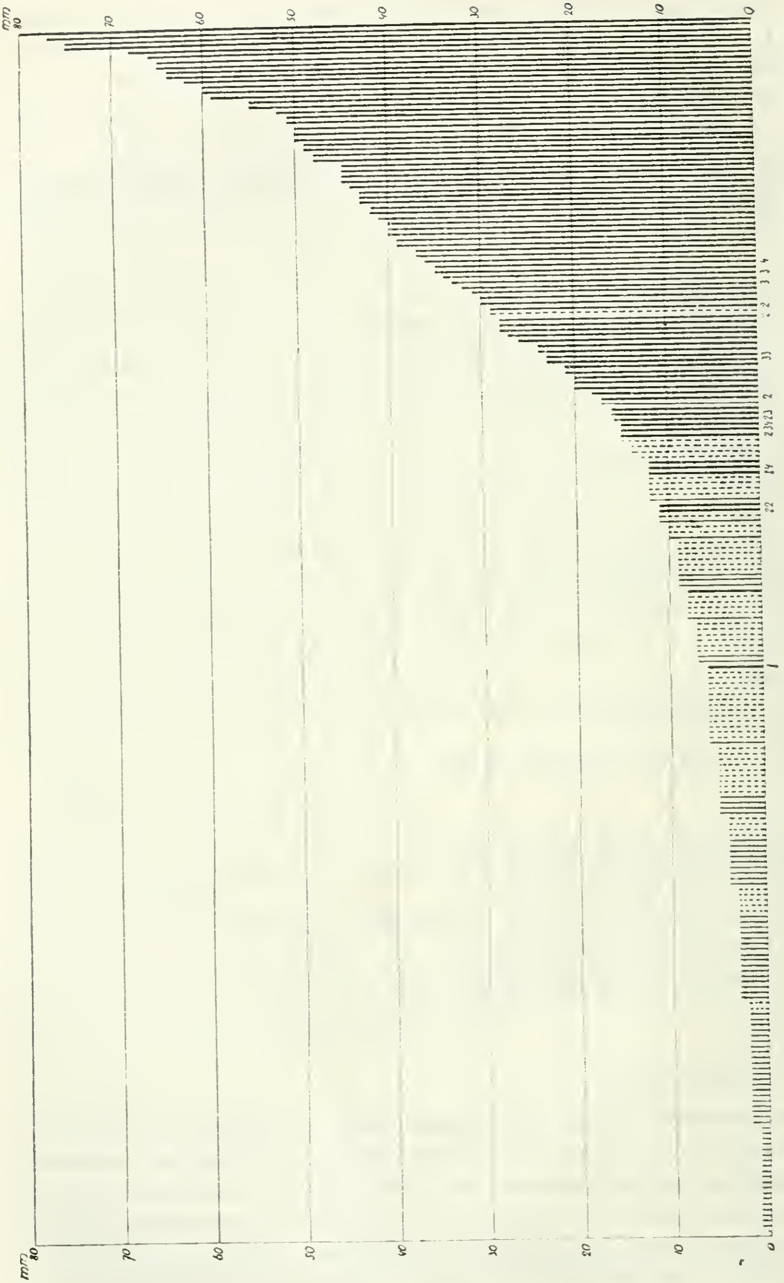


Fig. 2.

		Average.
1. month	6.	6.
2. »	11. 11. 12. 15. 16. 17. 28. 29.	17. 4.
3. »	15. 16. 23. 23. 32. 34.	23. 8.
4. »	12. 15. 35.	20. 7.
5. »	12. 20. 21. 43. 50.	29. 2.
6. »	20. 37. 43.	33. 3.
7. »	30. 41. 51.	40. 7.
8. »	16. 36. 40. 49. 66. 75.	47.

19 women in the two first months of the puerperium

		Average.
1. month	22. 23. 29. 32. 33. 37. 37. 41. 41. 46. 48. 66. 78.	41.
2. »	13. 16. 17. 21. 21. 29.	19. 5.

From these figures we can draw the following conclusions.

The suspension-stability of the blood is a property which is subjected to considerable physiological variations. Different groups of individuals are distinguished by different values of sinking velocity. The classification of the groups is regulated by age, sex and physiological conditions.

The suspension-stability is greater in new-born than in adults.

In adults a distinct difference asserts itself between the sexes, as men generally have a considerably greater stability than women.

During the greater part of the gestation period of the woman the suspension-stability of the blood is reduced. This reduction appears already during the first months of pregnancy, attains its maximum at the close of this condition and remains at least for the first two months after delivery.

See fig. 2 where all the figures obtained in healthy men and healthy non-pregnant and pregnant women are arranged after size and marked with thin unbroken, thin broken, thick unbroken lines respectively. Out of the last named we find those which correspond to cases in the first 4 months of pregnancy marked with a figure which signifies the month in question. See also fig. 3 where the average figures in different months of the gestation period are given.

As to the two groups of healthy men and healthy non-pregnant women the individual variations are considerable. The most remarkable fact in this connection is that a few individuals

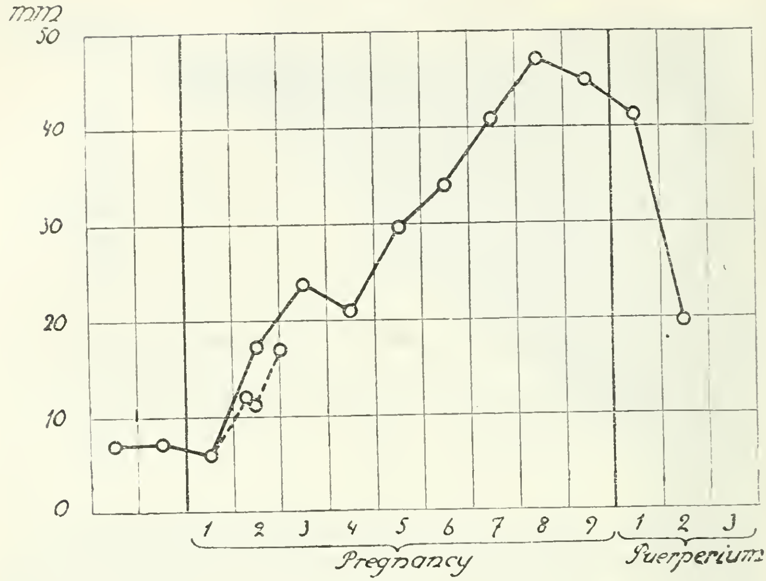


Fig. 3.

in each group exhibit much higher values of sinking velocity than the majority. This fact may, of course, depend on the physiological variations being so important, but has in all probability another ground of explanation. The healthy material has not been subjected to any particular investigation, but consists of individuals who proclaimed themselves to be and from an outward examination appeared healthy. The following table will show that the sinking speed is increased during many pathological conditions, as, for instance, in tuberculosis of the lungs, syphilis and anæmia. These diseases and possibly also other pathological conditions have in all probability existed in several of the above-mentioned individuals, characterised as healthy. I consider it consequently most probable that at least the greater part of the high values are in reality pathological.

For this reason I find it more correct to place, for the present, the upper limit for the individual variations considerably lower than the highest obtained values. I consider that this limit for healthy men should be placed between 9 and 10 and for women (outside of the gestation period) between 12 and 13. I must, of course, make the reservation that in rare cases higher values may really be found in healthy people.

As far as the values of pregnant or recently delivered women are concerned the same holds good as I have said about the former groups. It is possible that even here some values are too high, owing to the pregnant woman not having been healthy in all respects. However, the predominating number have been of patients taken in at the maternity hospital and thus examined at least with respect to body temperature and albumen in urine. No cases with fever or albuminuria have been taken up in the table.

I shall return to a further comparison between those values which have been obtained in pregnant and non-pregnant women. It is, however, advisable to first give a summary of the result of the stability-reaction in different pathological conditions.

Infectious diseases.

Septicæmia ♀	95.
» ♂	105.
Erysipelas ♂	80.
Diphteria ♀	38.
» ♀	40.
Scarlatina ♀	20.
Typhus abdominalis, 2. week ♀	23.
» » 4. » ♀	49.
» » 6. » ♀	20.
» » » » ♀	42.
» » 7. » ♂	33.
» » 8. » ♀	25.
» » » » ♀	39.
» » » » ♀	75.
» » 11. » ♂	60.
» » 19. » ♂	7.
Tuberculosis pulmonum ♀	27.
» » ♂	40.
» » ♂	60.
» » ♀	65.
» » ♂	85.
» ossium et articulorum ♀	11.
» » » » ♂	22.
» » » » ♂	69.
» renum ♂	14.
» » ♀	14.

Tuberculosis renum ♂	23.
» » ♀	24.
» » ♂	25.
» » ♂	60.
» epididymis ♂	12.
» » ♂	23.
» » ♂	48.
Syphilis acquisita ♂	28.
» » ♂	60.

Diseases of the blood.

Anæmia ♀	53.
Anæmia perniciosa progressiva ♂	37.

Metabolic diseases.

Diabetes mellitus ♂	11.
» » ♀	55.

Diseases of the organs of circulation.

Endocarditis acuta ♂	45.
Vitium organicum cordis ♂	17.

Diseases of the respiratory organs.

Bronchitis acuta ♂	12.
Pneumonia crouposa ♀	50.
» » ♂	53.
» » ♂	68.
» » ♂	75.
» » ♀	80.
Pleuritis ♂	49.
» ♂	66.

Diseases of the digestive organs.

Angina tonsillaris ♀	15.
» » ♂	21.
Ulcus duodeni ♂	4.
» ventriculi ♂	21.
» » ♀	55.
Appendicitis ♂	13.
» ♂	19.

Appendicitis	♂	40.
»	♂	42.
Peritonitis chronica. Ileus chronicus (?)	♂	79.

Diseases of the kidneys and bladder.

Glomerulonephritis acuta	♂	46.
» »	♂	56.
» »	♀	60.
Pyelocystitis	♀	15.

Diseases of the female sexual organs.

Salpingo-oophoritis. Pelveoperitonitis	♀	45.
» »	♀	53.
» »	♀	63.
» »	♀	75.

Diseases of the muscles, joints and bone system.

Polyarthritis rheumatica acuta	♂	74.
Arthritis deformans	♂	17.
» »	♂	20.
» »	♂	40.
Tendovaginitis	♂	82.
»	♂	85.
Osteomyelitis	♂	85.
»	♂	97.

Diseases of the skin

Panaritium	♀	56.
Furunculus	♂	18.
»	♂	25.
Abscessus nuchæ	♂	74.
» »	♂	99.
Folliculitis axillæ	♂	55.
Phlegmone femoris	♂	74.

Diseases of the ear.

Otitis media	♂	25.
Mastoiditis	♂	37.

Tumours.

Sarcoma femoris ♂	8.
» duræ matris ♂	10.
Carcinoma linguæ ♀	23.
» ventriculi ♀	20.
» recti ♂	3.
» » ♀	12.
» » ♀	13.
» » ♀	14.
» » ♂	16.
» » ♂	53.
» vesicæ urinariæ ♀	28.
» prostatæ ♂	50.
» uteri ♀	31.
» » ♀	88.
Myoma uteri ♀	10.
» » ♀	8.
» » ♀	12.
» » ♀	15.
Kystadenoma dermoides torquata ♀	26.
» » » ♀	38.

If we compare this table with what has been said above about normal values, it will at once be seen that the suspension-stability of the blood is reduced in almost all diseases investigated, and further that this reduction in most cases is considerable.

It is first and foremost clear that the suspension-stability is reduced during various kinds of infectious diseases. The sinking speed has thus been found to be increased in cases of diphteria, scarlatina, typhus, tuberculosis in different organs, syphilis; further in all acute inflammatory diseases such as bronchitis, especially strongly in pneumonia and pleuritis, in endocarditis, in angina, appendicitis, nephritis, pyelocystitis, salpingitis, tendovaginitis, osteomyelitis, polyarthritis, erysipelas, inflammatory processes of the ears and skin. Two of the highest values have been obtained in cases of general sepsis.

The sinking speed has besides been found to be increased in cases of anæmia, chronic organic disease of the heart, ulcus ventriculi, arthritis deformans and tumours of various kinds. Especially with regard to these groups of diseases decided conclusions must be deferred until greater experience of the stability-reaction has been gained. I only indicate a few lines of inquiry.

As will be seen by the following explanation of the factors which determine the suspension-stability of the blood, we can with certainty expect that every more pronounced reduction of the red corpuscle number will lead to an increased sinking velocity of the same. The high sinking figures in two cases of anæmia may therefore be regarded as typical.

The increased values found in cases of ulcus ventriculi are perhaps caused by anæmia occasioned by hemorrhage. But it is also possible that the defect in the mucous membrane leads to absorption of proteins foreign to the blood — a circumstance which, as we shall soon see, in all probability reduces the stability. The high sinking figures in 3 cases of arthritis deformans are surprising as it is here a question of a decidedly chronic disease.

The figures vary in cases of malignant tumours. Two cases of sarcoma show normal and slightly increased values respectively. Among 12 cases of cancer two normal values are found. The one lies at the upper limit. The second of these cases, whose figure agrees with the average for healthy men was diagnosed and operated at a very early stage. The remaining 10 cases of cancer have from slightly to very strongly increased figures of sinking. It is yet difficult to get any idea as to whether the pathological generation of tissue itself produces reduction of the suspension-stability or if this change is only a consequence of tissue destruction or infection.

In four cases of myoma we find 3 normal and one slightly increased value. Two cases of cystadenoma, on the contrary, have given rather strongly increased values. Whether the cause is the tumour or the torsion of the same is uncertain. Owing to what is later to be adduced it is, however, not unlikely that the latter circumstance may have played a role in bringing about the blood change.

Further I have investigated the suspension-stability of the blood in 18 cases of mental insanity, hereby making use of the above-mentioned micro-method, for which reason this material cannot simply be compared with the other cases.

Imbecility	♂	$\frac{1}{2}$.
»	♂	$1\frac{1}{2}$.
»	♀	$1\frac{1}{2}$.
Epilepsy	♂	$\frac{1}{2}$.
Hysteria	♂	1.

Dementia	præcox	♂	1/2.
»	»	♂	1 1/2.
»	»	♂	1 1/2.
»	»	♂	1 1/2.
»	»	♂	2.
»	»	♀	2.
»	»	♂	2.
»	»	♀	5.
»	»	♀	8.
General	paralysis	♂	1 1/2.
»	»	♂	5 1/2.
»	»	♂	8.
»	»	♀	8.

As far as the normal values of the micro-method are concerned, no greater collection of material is to hand. But those values which are higher than 3 for men and 4 for women are certainly pathological.

While in imbecility, epilepsy, hysteria and most cases of dementia præcox low values were found, two cases of the lastnamed disease or, perhaps better, group of diseases have given figures, which certainly signify a pathological reduction of the suspension-stability. The sinking figure 8 for instance corresponds roughly to the figure 30 of the macro-method.

In four cases of paralysis three undoubtedly pathological values have been obtained. From this fact we can with a fair amount of certainty draw the conclusion that the suspension-stability of the blood is often reduced in this disease.

We might a priori expect to find high sinking figures, where two conditions are combined, each of which is characterized by reduced suspension-stability. This has also proved to be the case in some pregnant women suffering from syphilis, which gave the figures 60, 68, 74 and 85.

Pregnant women with albuminuria and nephritis also as a rule give somewhat higher values than the average for normal pregnancy as the following figures show:

27. 32. 50. 50. 55. 65. 73. 85. Average: 54. 6.

In eclampsia gravidarum, on the contrary, the average was found to be lower than the normal one, but the figures vary very much:

15. 27. 30. 35. 39. 40. 42. 43. 50. 52. 63. Average: 39,6.

As will be seen from the following chapter we must expect an increase of sinking velocity of the red corpuscles on the introduction of foreign protein substances into the blood. It may then be of theoretical interest to note a few cases placed at my disposal by Dr. Perman and which seem to prove that even changed autoproteins produce an analogous reaction. As the table below shows, Perman made the observation that the sinking speed is increased in cases of non-complicated bone fractures and after operations without complications.

Non-complicated fractures.

	Number of 24 hours after the fracture.	Stability-reaction.
Fractura malleoli lateralis et medialis dex. ♀	1.	12.
	5.	31.
	10.	32.
Fractura fibulæ sin. ♂	0.	3.
	3.	24.
Fractura humeri sin. ♂	23.	20.
	36.	3.

Operations.

	Number of 24 hours after the operation.	Stability-reaction.
Ulcus duodeni. Gastero enterostomia ♂ . . .	0.	4.
	7.	25.
	11.	6.
Hydrocele testis. Radical operation ♂	0.	2.
	2.	24.
	5.	22.
Hydrocele testis. Radical operation ♂ . . .	0.	5.
	4.	29.
	7.	16.
	9.	16.

If we sum up the experiences of the stability-reaction in pathological cases it may be said that the reduction of the suspension-stability of the blood is one of the objective symptoms more usually occuring. It may be questioned if it is not the most usual. This blood change is, for instance, very much more common than fever. Whilst I never have observed any case with a considerable rise of body temperature with normal stability-reaction, increased sinking figures are often to be found in pathological cases without fever. On the other hand in cases with fever there seems to exist a certain parallelism between these two phenomena. In the same way as the degree of the rise in temperature corresponds to the intensity of the pathological process, so the reduction of the stability seems to do the same. So far as I have been able to find high and lengthy fever is always accompanied by very high sinking figures.

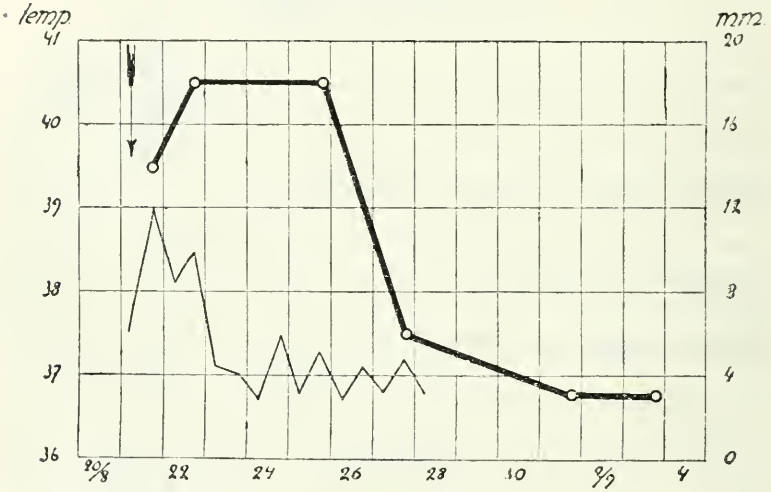


Fig. 4.

Judging by the diagram (fig. 4) which represents the temperature (the thin line) and the sinking velocity (the thick line) in a case of subcutaneous abscess, the organism reacts, however, against an infection for a longer period through the blood change in question than through fever. The figures on the left side refer to the temperature, those to the right to the sinking.

With respect to the clinical importance of the stability-reaction in diseases my material is too scant and too little studied to allow of detailed conclusions. Since this blood change occurs in so widely-differing diseases the reaction will probably not attain its greatest application within the scope of differential diagnostics. But it is not excluded that different diseases, which in other respects have similar symptomatology, may give different high sinking values. The chief importance should, as far as I now can see, be that one of a new aid for judging the general state of health.

As to the possibility of employing the stability-reaction for the diagnosis of pregnancy I shall here express myself somewhat more explicitly.

After what has been said above, every value of sinking velocity obtained in a healthy woman and exceeding 12 (in my first communication I placed the highest normal value at 11) should be equivalent to a positive gravidity-reaction.

The greatest weakness of this test lies in the fact that we must presuppose the woman to be healthy. Through this condition the importance of the reaction is diminished just in those cases when a differential diagnostic aid were most needful, namely, when it must be determined whether there exists a pathological change or pregnancy, or whether a pathological change is complicated by pregnancy or not. If the reaction turns out to be negative in such a case as, for instance, if a myoma simulates pregnancy, one may — with a fair amount of probability — exclude a not all too early pregnancy. If the reaction is positive there is no more to be said but that pregnancy may be present.

Whereas I consider that the stability-reaction may be of a certain value in order to establish the fact as to whether a physiological pregnancy is present or not. In this case it depends especially on the reaction giving a result at a sufficiently early stage of the pregnancy. At the point of time when the early pregnancy can be diagnosed, BUMM[1] expresses himself as follows: »Immerhin bleibt es ein Gebot der Klugheit in den ersten acht Wochen, wo alle Erscheinungen naturgemäss nur wenig ausgeprägt sein können, mit positiven Meinungsäusserungen vorsichtig zu sein. Eine nach einem Zeitraum von 3—4 Wochen wiederholte Untersuchung, welche bei wirklich bestehender Schwangerschaft eine Vergrösserung des Uterus ergeben muss, führt am bestem zum Entscheid.»

In the second month the stability-reaction has given positive results in 5 cases out of 8. Thus in more than the half of these cases, the stability-reaction would have implied a strong support to a positive diagnosis. In the third month all my cases have given positive reaction. It must, however, be pointed out that there are cases of even more advanced pregnancy which have not shown an abnormal reduction of the suspension-stability of the blood. As the tables show, one case in both the fourth and fifth months and even one case of parturient pregnancy have given normal stability-reaction.

---

[1] BUMM. Grundriss der Geburtshilfe. Wiesbaden. 1914. p. 142.

There is, however, an important circumstance which will surely give this pregnancy-reaction a considerably increased reliability, and which may possibly be of importance, when it is a question of making a differential-diagnosis between an early pregnancy and pathological changes. The stability-reaction is a *quantitative* reaction, by which I mean the fact that the sinking speed of the corpuscles is increased with advancing pregnancy. If out of two tests, taken, for instance, at intervals of two weeks, the latter test exhibits the increase in the sinking speed characteristic for advancing pregnancy, then one should be able to diagnose pregnancy with a fair amount of certainty. If, on the other hand, the second test should not show an increase in the sinking speed, then pregnancy can, in all probability, be excluded. I have, for instance, in one case six and eight weeks after the last menstruation obtained the values 11 and 17 respectively. In another case the sinking speed was increased from 6, two weeks after the last menstruation to 12 three weeks later. Both these cases are recorded on the diagram given earlier. (Fig. 3.)

In connection with the last-named case it should be noticed that several of the low values which are obtained during the early months of existing pregnancy may in reality represent an increase of the sinking speed of the corpuscles owing to the women in question having had low normal values.

On the other hand, it lies in the nature of things that the stability reduction in conformity with all symptoms of pregnancy, must be differently developed during the first period of this condition as long as we are compelled to count the beginning of the same from the end of the last menstruation; for instance, a pregnancy calculated according to this principle at 5 weeks does not need in reality to have gone on for a longer period than 2 weeks.

Since my first paper relating to the varying sinking velocity of the red corpuscles under physiological and pathological conditions has been published, several clinical researches upon the same matter have been added. For the sake of completeness I shall give a brief account of the essential results of these works.

LINZENMEYER[1] has continued the researches begun by me at HÖBER's laboratory and also worked at the clinical side of the matter, whereby he chiefly confined himself to the sinking speed of the corpuscles during pregnancy. LINZENMEYER found that the sinking velocity was constantly increased from and including the fourth month, in the third month in 90 %, in the first month in 60 % of the cases. He considers the increased sinking velocity as »ein fast sicheres Schwangerschaftszeichen». Moreover he says that the sinking velocity is increased during menstruation. The author could further verify that the sinking speed was strongly increased during feverish conditions.

PLAUT[2] has investigated the sinking velocity in nervous and mental diseases. He found in conformity with myself that women exhibited in general higher values in sinking velocity than men. He found further that the sinking speed often was increased in paralysis, lues and arteriosclerosis whilst epilepsy, dementia præcox, melancholia and hysteria gave as a rule normal values.

RUNGE[3] obtained about the same results as PLAUT from about the same group of diseases, with this difference that even cases of dementia præcox not infrequently exhibited strongly increased sinking velocity. RUNGE, as LINZENMEYER, found the sinking speed increased during menstruation.

POPPER and WAGNER[4] have made investigations upon the sinking speed in syphilis and have found that in 70 % of the cases it is increased very considerably above the normal values. In cases with positive WASSERMANN reaction increased sinking values in about 90 % were obtained.

---

[1] LINZENMEYER. Eine neue Schwangerschaftsreaktion und ihre theoretische Erklärung. Zentralbl. f. Gynäkologie. Nr. 30. 1920. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. I. Mitteilung. Pflügers Archiv. Vol. 181. 1920. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Archiv f. Gynäkologie. Vol. 113. 1920.

[2] PLAUT. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im Zitratblut bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. Nr. 10. 1920.

[3] RUNGE. Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Butkörperchen bei Gesunden und Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr. Nr. 33. 1920.

[4] POPPER und WAGNER. Über die Sedimentierungsgeschwindigkeit des Luetikersblutes. Med. Klinik Nr. 46. 1920.

Schemensky[1] found that the normal values for the sinking velocity lie between 1 and 5 mm. per hour for men, and between 5 and 10 mm. for women. The sinking speed was increased in gravidity, arthritis deformans, icterus, glomerulonephritis in pyelitis, carcinoma, tuberculosis of the lungs, tabes, pyloric stenosis, ulcus ventriculi, and so on.

Ascher[2] has stated in a lecture held in Munich at the German ophtalmological Association that the sinking speed of the corpuscles is increased in primary glaucoma. He could, for the rest, verify the correctness of Plaut's and Popper's researches. Rapid sinking was further proved in cases of orbital caries, scrofulosis, nephritis, hypophysis tumours and senile marasmus.

Schneider[3] communicated in the discussion experiences similar to Ascher's with respect to the glaucoma.

Westergren[4] has carried on a comprehensive research work upon the sinking velocity of the corpuscles in tuberculosis of the lungs. He found the sinking speed abnormally high in the majority of cases with this disease and has established that the sinking speed is increased in all those cases in which, judging from clinical signs in other respects, we have reason to assume that the pathological process is active and further, that the extent of this blood change stands in a decided parallelism to the degree of activity. For this reason Westergren considers that the stability-reaction is an important aid for stating the prognosis of this disease.

Of great general biological interest is Westergren's observation that the sinking speed is increased by tuberculin injections. In fig. 5 I give a diagram of such a case. The figures in the left corner give the tuberculin doses in milligrammes. The figures on the margin to the left refer to the temperature, those on the margin to the right to the sinking speed in mm.

It may finally be added that Runnström and Schou[5] have found the sinking speed increased by disturbances in the internal

---

[1] Schemensky. Vergleichende Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im Zitratblut und den »stalagmometrischen Quotienten». Münch. med. Wochenschr. Nr. 43. 1920.

[2] Ascher. Blutuntersuchungen bei Glaukom. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. Vol. 65. p. 380. 1920.

[3] Schneider. See Ascher. loc. cit.

[4] Westergren. loc. cit.

[5] Runnström et Shou. Note sur la sédimentation des globules rouges du sang des chèvres thyroidectomsées. Acta zoologica. 1920.

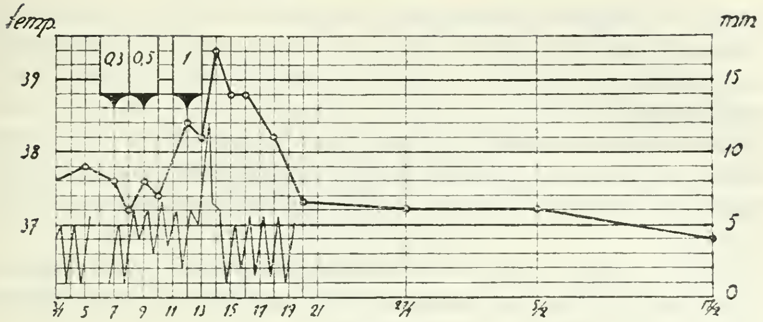


Fig. 5.

secretions.[1] The research is carried out on goats. It appeared that goats, on which the thyroid gland was extirpated, on an average had nearly twice as high sinking speed as normal goats.

Summary.

Attention is called to the fact that the sinking velocity of the red corpuscles in human blood is of a very different order in different cases. To characterize this property of the blood it is proposed to use the term suspension-stability. Slow sinking velocity is equivalent with a high degree of stability and vice versa.

With a further described method the so-called stability-reaction has been carried out in about 400 cases of different physiological and pathological conditions. The result of these investigations is as follows.

The suspension-stability of the blood is higher in new-born than in adults. (Average of sinking values in new-born 1/2 mm. per hour.)

Between healthy men (average 3.3 mm. per hour) and healthy non-pregnant women (average 7.4 per hour) is a difference to be found, inasmuch as the first named show as a rule a higher degree of stability.

During the pregnancy of the woman the suspension-stability of the blood is almost without exception very much reduced (average for

---

[1] In this connection a statement may by pointed out which should have had its place in the first part of this work. Even in the older medical literature the buffy coat may be said to have been placed in connections with changes of the internal secretions. Wunderlich (Handbuch der Pathologie und Therapie. Stuttgart. 1854. Vol. 2. 1. P. 68.) asserts that the buffy coat is usual at the age of puberty.

parturient pregnant women 44.9 per hour). As fig. 3 shows the sinking values are increased already in the 2. month of pregnancy and remain higher than normal at least in the 2. month of the puerperium.

The suspension-stability of the blood is reduced in almost all investigated cases of different diseases. This blood change is considered to be one of the most usually occurring general symptoms existing.

With a certain degree of probability all sinking values higher than 9 mm. per hour for men and 12 mm. per hour for non-pregnant women are counted as pathological.

CHAPTER V.

The physico-chemical causes of the reduction of the suspension-stability of the blood.

By way of an introduction to the treatment of this question, I give an account of some of the most important physical laws regarding the motion of particles through fluid medium.[1]

What factors influence the velocity at which particles descend in a fluid owing to gravity? (We shall confine ourselves to the cases in which the particles are of higher density than the fluid.)

Firstly the heavier a particle is in relation to the fluid the more rapidly it sinks, and secondly the more viscous the fluid is the more slowly does the particle sink.

The third principal factor, that has an influence on the sinking velocity of the particle is the size of it, so that ceteris paribus, larger particles descend with greater velocity than smaller ones. Mist sinks, for instance, more slowly than rain and this latter falls more rapidly the larger the raindrops are. Here it concerns fluid particles in a gaseous medium, but the case is the same in those suspensions which more immediately concern us. Fine sand sinks, for instance, more slowly in water than pebbles do.

---

[1] See LAMB, Hydrodynamics. Cambridge 1916 p. 588. ODÉN, Automatisch registrierbare Methode zur mechanischen Bodenanalyse. Bull. of the Geolog. Instit. of the Univ. of Upsala. Vol. 16 p. 15, or Kolloidzeitschrift Vol. 26 p. 100, 1920. See also the same author Om fällningar, Arkiv för kemi, mineralogi och geologi. Stockholm, Vol. 7. Nr 26.

As a special case of this observation it may be remarked that particles descend more slowly if they are distributed in the suspension than if they are aggregated. In order to illustrate this by an instance taken from general experience, it may be mentioned how lumps of clay sink quickly in water, whilst dispersed clay particles form a very stabile suspension.

As to spherical particles the influence of the above-mentioned factors may be mathematically expressed.

The »active» gravity of a spherical particle, suspended in a fluïd is

$$\frac{4}{3} \pi r^3 (S-S_1) g;$$

where r is the radius of the particle, S the density of the particle, S_1 the density of the fluid, and g the constant of gravity.

The resistance exercised by the fluid on a moving sphere is, according to STOKES:

$$6 \pi r v \mu;$$

where v is the velocity of the motion and μ the absolute viscosity of the fluid.

The motion is accelerated as long as the gravity is greater than the resistance, but becomes steady from the very moment that these forces balance each other. In consequence of the fact that the resistance, as the formula states, increases in proportion to the velocity of the particle, this takes place when the particle has attained a certain rate of sinking speed. When this »terminal velocity» is reached, the following equation consequently is given:

$$\frac{4}{3} \pi r^3 (S-S_1) g = 6 \pi r v \mu; \text{ or } v = \frac{2}{9} g \frac{S-S_1}{\mu} r^2.$$

This the so called STOKES' Law has been applied to a considerable extent in physico-chemistry. In most colloidal suspensions the particles are spheres. It has been possible to determine the size of the particles by determining their sinking velocity and finding their density and the density and viscosity of the fluid.

In regard to those numerous suspensions in which the particles are not spherical, as is the case, for instance, with earth deposits silted up in water or with chemical precipitations, the STOKES' Law can be applied to an *approximative* calculation of the size of the particles (or of the particle-aggregates). With that aim in view ODÉN has introduced the term *equivalent radius*, by which he denotes the radius of an imaginary sphere of the same density and terminal velocity as the actual particle. By stating the equivalent radius of a particle or of an aggregate of particles we have, strictly speaking, only characterized the hydrodynamic active dimensions of the particle or aggregate. But we have stated at the same time a dimension which roughly at least corresponds to the actual size of the particle or the particle aggregate.

STOKES' Law is, however, applicable only under certain conditions.

Of these the most important is that the velocity of the particle is small, which will be the case if the radius is small, the viscosity of the fluid is great and the difference between the density of the particle and the fluid is small. LAMB states, as an instance, that for a sphere of a millimetre radius moving through water the velocity must be considerably less than 0.18 cm. per sec.

Another assumption for the absolute applicability of STOKES' Law is that the fluid shall be of an infinite extension in relation to the particle. An outer rigid boundary even at a distance of many diameters of the sphere will prevent the free development of the fluid currents and thus increase the resistance. The same is the case when the particles, in consequence of their size and number, occupy a considerable part of the volume of the suspension. ODÉN has experimentally proved that the increase of the concentration of a suspension over and above a certain limit diminishes the sinking speed of the particles. The problem has earlier been theoretically treated by CUNNINGHAM[1] and SMOLUCHOWSKI[2] amongst others. The first-named has proved that in respect to more concentrated suspensions STOKES' Law must be modified by the introduction of coefficients, varying according to the different rates of concentration. This therefore involves no change in the relation that even in concentrated suspensions the sinking velocity of the particles is proportional to the difference in density between them and the fluid, inversely proportional to the viscosity of the fluid and directly proportional to the square of the particle radius.

---

[1] CUNNINGHAM. On the velocity of steady fall of spherical particles through fluid medium. Proceed. of Royal Society. Ser. A. Vol. 83. p. 357 1909—1910.

[2] SMOLUCHOWSKI. On the practical applicability of Stokes' Law of resistance, and the modifications of it required in certain cases. Proceed. of the fifth intern. Congress of Mathemat. Vol. 2. p. 192.

A. The causes of the increased sinking velocity of the red corpuscles.

We shall now try to apply the above-mentioned physical laws to the blood.

The first-named qualification for the applicability of STOKES' Law, i. e. that which prescribes that the speed of the sinking particle shall not be to great, is fulfilled. The sinking velocity of the corpuscles lies undoubtedly, even in extreme cases, far below the critical boundary.

The second qualification which lays it down that the suspension fluid shall be of infinite extension in relation to the moving particle is, on the contrary, not realized in the blood, in which the corpuscles occupy nearly half the volume of the suspension. However, if we presume, for the present, that the relative volume of the corpuscles is the same in all cases, we may draw the conclusion that the sinking velocity of the corpuscles is proportional to the difference in spec. gravity between them and the plasma, inversely proportional to the viscosity of the plasma and directly proportional to the square of the equivalent radius of the corpuscles or, in case there prove to be such, to the square of the equivalent radius of the corpuscle aggregates.

The increased sinking speed of the corpuscles during pregnancy and disease may consequently be conceived to depend on someone or more of the conditions mentioned below.

1) The spec. gravity of the corpuscles is increased.
2) The spec. gravity of the plasma is diminished.
3) The viscosity of the plasma is diminished.
4) The size of the corpuscles is increased.
5) The corpuscles are aggregated.

In several cases of different sinking speed I have examined the properties of the blood in the above-mentioned respects.

1) & 2) The spec. gravity of serum is on an average, according to HAMMARSTEN,[1] 1,028. The spec. gravity of the plasma ought to lie some thousandths higher. The spec. gravity of the red corpuscles is on an average 1,094 (according to the values obtained

---

[1] HAMMARSTEN. Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden 1904 p. 154.

by various methods of investigations by Welcker, Schmidt, Lehmann, Valentin, Arronet, Schneider, Herz, Eykman.[1])

In the following 11 cases the stability-reaction was carried out and the difference between the spec. gravity of the corpuscles and that of the suspension fluid (citrate plasma) was determined in the following way:

After the sinking speed had been read off in the usual manner, the blood tests were centrifuged for a period of about $^3/_4$ hour. Then the spec. gravities of the corpuscle-pulp as well as of the citrate plasma were determined by means of the method recommended by Hammerschlag[2] for determining the spec. gravity of the blood. This method consists in ascertaining the chloroform-benzol mixture in which a suspended drop keeps floating. The spec. gravity of the chloroform-benzol mixture in question, which is determined by an areometer, is then equivalent to that of the blood (in this case to that of the corpuscle-pulp or the citrate plasma).

	Stability-reaction.	Spec. gravity of Citrate plasma	Corpuscles.	Difference.
1) Healthy man . . .	1	1.028	1.094	0.066
2) » woman . .	3	1.025	1.093	0.068
3) » man . . .	4	1.023	1.091	0.068
4) » » . . .	4	1.025	1.094	0.069
5) » » . . .	7	1·028	1.092	0.064
6) » pregnant .	27	1.023	1.094	0.071
7) » » .	35	1.025	1.095	0.070
8) » » .	42	1.022	1.097	0.075
9) » » .	45	1.025	1.095	0.070
10) Pregnant. Sepsis . .	66	1.028	1.091	0.063
11) » Pyelitis .	90	1.022	1.095	0.073

As will be seen, there exists a certain degree of correspondence between the sinking speed and the difference in spec. gravity between the corpuscles and the citrate plasma. But there are also exceptions, as for instance case 10. It is further easy to calculate, that in those cases, where the above-mentioned difference is high in a rapidly settling blood test the first named circumstance is not the decisive cause of the latter. If it was so, the sinking speeds in for instance case 1 and case 11 would be in the ratio of 66 to 73. That is to say that the sinking speed in case 11 should have been 1,1 mm. per hour. The difference in the sinking velocity between these two tests should thus have been 0,1 mm. but the actually measured one is 900 times as great.

---

[1] See Pfeiffer. Über den Fibringehalt des menschlichen Blutes und die Beziehungen desselben zur sogenannten Crusta phlogistica. Zeitchr. f. klin. Med. Vol. 33. p. 234. 1897.

[2] Hammerschlag. Eine neue Methode zur Bestimmung des specifischen Gewichts des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. 20, p. 444. 1892.

It ought to be added that the method employed to determine the spec. gravity of the corpuscles has given somewhat too low values because of the fact that the corpuscles through centrifuging are not completely separated from plasma. But the separation is certainly more complete in the rapidly settling tests than in the slowly settling ones. On account of that, the above-stated differences of spec. gravity between the corpuscles and the citrate plasma certainly diverge from the reality to a greater degree in the slowly settling tests.

Consequently, we may draw the conclusion that the variations in the spec. gravity of the corpuscles and the plasma are of no or very little account with respect to the variations in the sinking speed of the corpuscles. The correctness of this conclusion will be stated by further experiments mentioned in another connection.

3) In order to find out whether variations in the viscosity of the plasma could explain the variations in the sinking velocity of the corpuscles I have determined the same in 18 cases.

In order to prevent coagulation I made use in these cases of sodium oxalate in solid form. The tubes were washed with a saturated sodium oxalate solution and afterwards dried by the introduction of a warm air current. There then remains a fine layer of crystals on the walls of the tube, which are sufficient to prevent coagulation. When the sinking had been measured after 1 hour in the usual manner the blood tests were centrifuged. The viscosity of the oxalate plasma was thereafter determined by a viscosimeter of the common type invented by W. OSTWALD, which with the experimental temperature employed (20°) gave a time of flow for water of 156 secs. In consequence of the slight influence which possible variations in the spec. gravity of the plasma exercise I have omitted the determination of it. The viscosity is represented only by the time of flow in secs. (mean value of double determinations).

	Stability-reaction.	Time of flow.
1) Healthy man	1	247
2) » »	1	247
3) » »	2	252
4) » »	2	264
5) » »	4	250

	Stability-reaction.	Time of flow.
6) Healthy woman	10	264
7) Man. Bronchitis	12	290
8) Woman. Angina	21	291
9) Man. Furunculosis	25	279
10) Healthy pregnant	39	275
11) Pregnant. Albuminuria	52	265
12) Healthy pregnant	59	280
13) › ›	74	333
14) › › (duplex)	85	312
15) Pregnant. Syphilis	85	321
16) Healthy pregnant	90	312
17) Pregnant. Albuminuria	93	291
18) › Pyelocystitis	98	284

As will be seen the viscosity of the oxalate plasma is subject to rather important variations. But on the whole the greater viscosity is to be found in those tests which give the higher sinking figures. The corpuscles here sink more rapidly *in spite* of the fact that the suspension medium offers a greater resistance to the falling motion. I shall later on try to explain this paradoxical state of affairs. We will here confine ourselves to the conclusion that the increased sinking speed cannot depend on a reduction of the viscosity of the plasma.

4) As to the size of the corpuscles it is perfectly clear that it is not subjected to such great changes as would be necessary to explain the variations in the sinking speed. That would imply, for instance, that the corpuscles in a test which has given a stability-reaction of 25 should have an equivalent radius 5 times as great as the corpuscles in a test which has given a stability-reaction of 1 and thus have about 125 times as great a volume in the former case as in the latter. I refer to fig. 8, which represents the microscopical appearance of three blood tests with a stability-reaction of 1. 50 and 90 respectively. The photographs were taken with the same enlargement. The size of the corpuscles, as far as we can determine, is the same in the three tests. It may be added, that PAYER[1] who has made comparative investigations upon the size of the red corpuscles in pregnant cases and others, has not been able to find any difference.

The only cases in which the increased size of the corpuscles might be imagined to increase the sinking velocity are in those of diseases of the blood where megalocytes make their appearance as, for instance, in pernicious anæmia. But these enlarged forms are too few in number to exert any more appreciable effect upon the sedimentation as a whole.

---

[1] PAYER. Das Blut der Schwangeren. Arch. f. Gyn. Vol. 71, p. 421. 1904.

5) Thus through the exclusion of the above-mentioned factors, we are forced to seek the explanation of the phenomenon in question in the differing degree of aggregate formation of the red corpuscles.

As I have already sought to illustrate by a few instances taken from daily experience, there exist here conditions in which apparently insignificant changes bring about very great effects. In order to illustrate the importance of the aggregate formation with regard to the sinking speed of the corpuscles, the following experiment may be made. If on the surface of the fluid in a tall glass cylinder filled with 0,9 % NaCl-solution a drop of corpuscle-pulp, obtained through centrifuging, is released, the drop will sink to the bottom of the cylinder in the course of a few seconds. If now the corpuscles, which form part of the drop, are distributed in the fluid through shaking, then it will be some days before all the corpuscles have deposited themselves at the bottom. The aggregate of corpuscles, the drop, sinks thus several hundred thousand times more rapidly than the single corpuscle, although the drop is certainly of somewhat less spec. gravity than the single corpuscle.

An examination of different blood tests shows that the blood with regard to the aggregate formation of the red corpuscles is subject to very great variations. If a drop of blood from a healthy man is spread out on a slide, an even, red layer will appear. No granulations are to be seen with the naked eye. The same procedure carried out with blood from a pregnant woman or for instance a pneumonic patient gives quite another picture. Immediately after being spread out the preparation certainly looks the same as in the former case, but a few moments later a granulation begins to appear, which, up to a certain limit, quickly increases. It looks like red blotting-sand strewn about on a layer of perfectly clear fluid. In a sufficiently large material of different blood tests we find all transitions between tests where no grains are visible and tests where the grains are as big as pinheads. As will be further described in the following, the microscopical examination shows that the grains arise through clustering or aggregation of red corpuscles.

On comparison between the degree of aggregate-formation and the sinking speed in different blood tests it is evident that there exists a parallelism between these two phenomena, which, as far as can be judged, is complete. The photograph, fig. 6, represents the appearance of 6 blood drops taken from different blood tests and placed on a tilted slide. The blood in the 6 cases from left to right originated from the following cases, that gave the following stability reactions.

1) Healthy man	2
2) » woman	7
3) » pregnant	28
4) Man. Appendicitis	40
5) » Pneumonia	68
6) » Sepsis	102

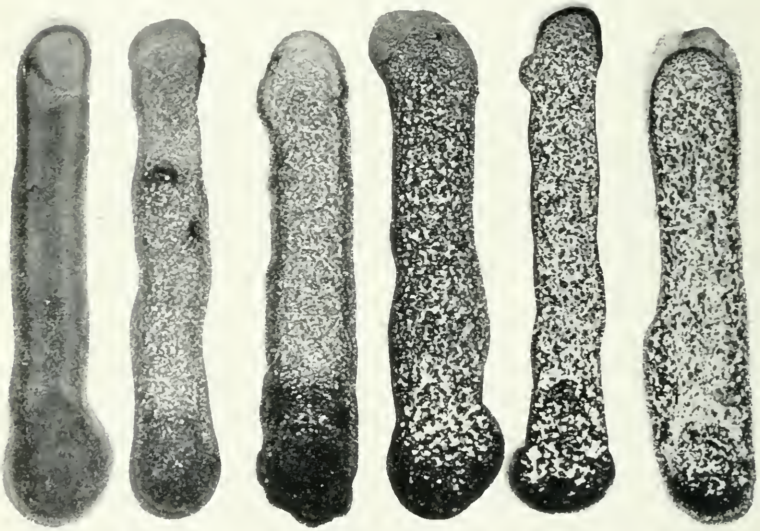


Fig. 6.

It appears from this figure not only that the corpuscles are more unequally distributed in the tests at the right side, but also that the corpuscles have here deposited themselves to a great extent at the lower edge of the drop. This figure is 3 times enlarged. In fig. 7 an 18 times enlargement was used. The blood tests originate from the following cases with the following stability-reactions.

A)	Healhy man	3
B)	» pregnant	37
C)	» »	60

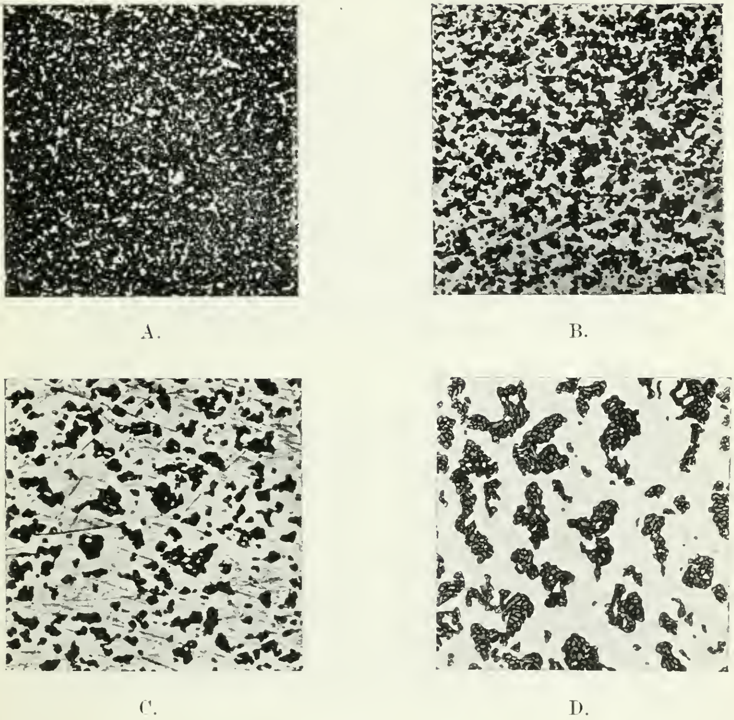
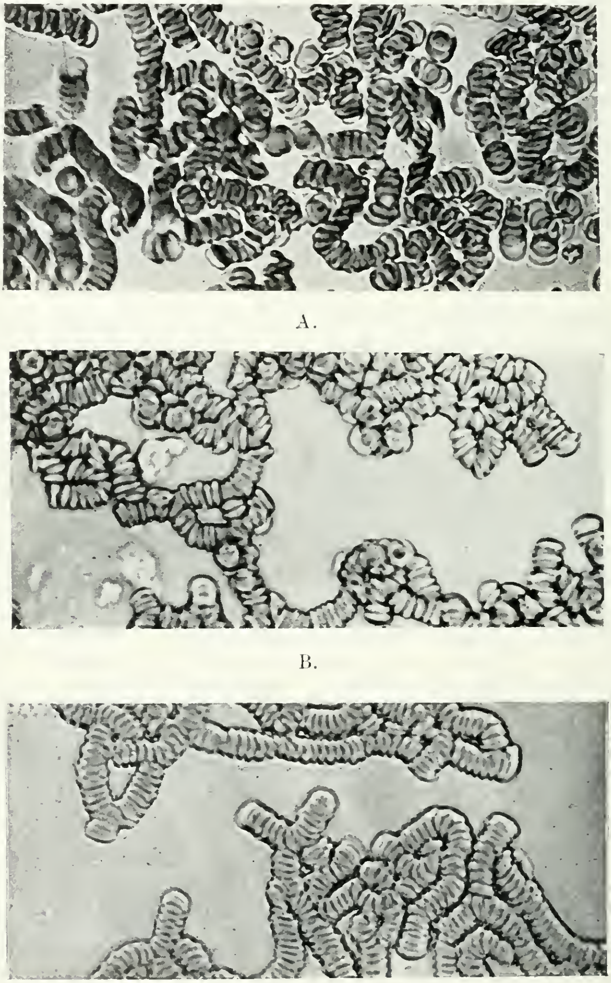

A. B. C. D.

Fig. 7.

D represents in the same enlargement as the other photos the appearance of blood from a healthy horse. The stability-reaction was in this case carried out in a longer sinking-tube. The sinking was at the rate of 150 mm. per hour. Horse blood is thus not only characterized by an extraordinarily great sinking speed but also by a very high degree of agglutination. This circumstance was pointed out some years ago by DE HAAN.[1] Horse blood has been used to a great extent as material for the obtaining of white corpuscles. For that preparation the well-known fact was made use of that the red corpuscles in the blood of the horse settle rapidly, whilst the white corpuscles sink slowly and thereby form a separate layer above the red sediment. While seeking for the cause of the rapid sedimentation of the red corpuscles, De Haan rediscovered the fact, earlier well-known, that horseblood is characterized by a very strong hemagglutination.[2]

---

[1] DE HAAN. Über die Senkungsgeschwindigkeit verschiedener Blutarten im Hinblick auf deren Verwendbarkeit für Phagocytoseuntersuchungen. Biochem. Zeitschr. Vol. 86, p. 298, 1918.



A.

B.

C

Fig. 8.

---

[2] The sinking speed of the red corpuscles in the blood of different animals was according to Nasse (Blut. Wagners Handwörterbuch der Physiologie. Braun-

Fig. 8 represents micro-photographs (enlargement about 400 times) of blood tests originating from the following cases with the following stability-reactions.

A)	Healthy man	1.
B)	» pregnant	45.
C)	Pregnant. Syphilis	68.

The first of these photos shows the well known microscopical appearance of a fresh blood drop originating from a healthy person. The red corpuscles are arranged in typical bonds, so-called *rouleaux* (Geldrollen), which arise through a number of corpuscles uniting with their flat sides against each other. The rouleaux do not on an average contain very many corpuscles, they are rather irregular in form, do not show any greater tendency to join with each other and are consequently fairly equally distributed in the field of sight.

The second and third blood tests in point of principle show the same arrangement of the corpuscles, but there is a considerable difference with regard to the energy, so to say, with which this arrangement is carried through. Each rouleau contains on an average more corpuscles than in normal blood. The corpuscles are more closely and regularly united with each other. The greatest difference between normal and rapidly settling blood is, however, that the rouleaux themselves are clustered to a very high degree. The piles of rouleaux are separated by large lakes of free plasma.

The difference in the microscopical appearance of such blood tests appears still more distinctly, if by means of pressure on the cover glass fluid currents are produced in the preparation. In normal blood the corpuscle rouleaux fall apart at the slightest movement in the fluid, whilst the aggregates in the rapidly settling blood are not disturbed until very violent currents are produced. The rouleaux are strained and stretched like rubber tubes before they break. It is almost impossible through pressure on the cover glass to obtain a complete disaggregation. The aggregates are consequently not only larger in the rapidly settling blood but have besides a decidedly more solid structure. Another characteristic difference is that the formation of new rouleaux after disaggregation proceeds very much faster in the last-named kind of blood than in normal blood.

---

schweig 1842. Vol. 1. p. 121) the following, if we begin with the most rapidly settling: Horse, cat, dog, rabbit, goat, sheep, cattle, birds, hog.

The relation between aggregate formation and sinking speed can also be studied in another way. If the sinking of the corpuscles in citrate blood tests is followed from the beginning of the sedimentation, one obtains curves of that kind which are represented in fig. 9. I have here put down as ordinates the distances, which the upper corpuscle layer has descended in different periods of time, which are represented by the abscissæ.

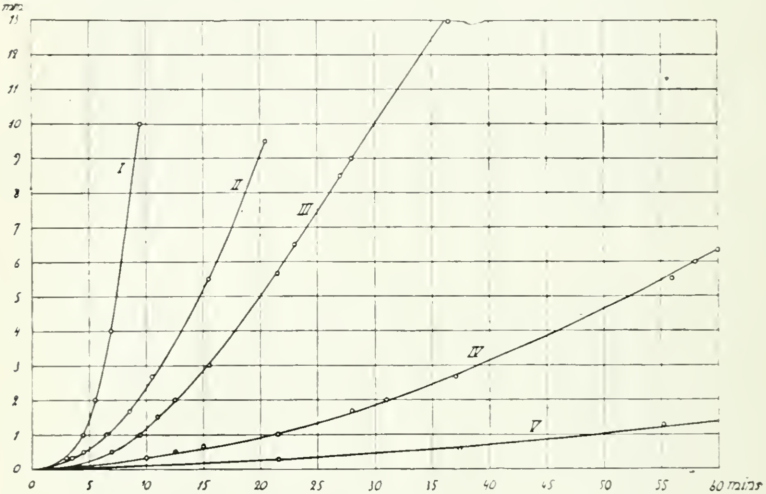


Fig. 9.

Curves I. II and III show the course of the sedimentation in blood tests from 3 pregnant women, curve IV from a healthy non-pregnant woman and curve V from a healthy man. It appears that the sinking during the first minutes is very slow in all tests and further that the motion at the beginning is accelerated. But a constant speed is attained in all tests after a certain period of time, which is shorter in the rapidly settling tests than in the slowly settling ones.

It can be mathematically proved that a single corpuscle, practically speaking, attains its terminal velocity at the same moment as the falling motion begins. The acceleration at the beginning of the sedimentation — demonstrated by the above curves — depends consequently on the fact that the corpuscles to a growing extent unite into aggregates. As a subordinate cause of the acceleration we must keep in sight the circumstance that aggregates continually increase in spec. gravity, through the plasma in the hollow spaces between the rouleaux gradually being more and more completely pressed out. At the very moment when the sinking velocity becomes constant, the aggregates have obtained their definite size and definite spec. gravity. The curves consequently confirme the above-advanced conclusion that the aggregateformation is more rapid in the rapidly settling blood. The »aggregation time» in the different tests is about 6, 10, 15, 30 and 35 minutes.

The fact that curve V runs very nearly as a straight line demonstrates that the aggregate formation in a settling blood test from a healthy man is very little developed, less than we might imagine, having regard to the microscopical picture. The explanation of this contrast is certainly the circumstance that the cohesion of the corpuscles is so weak, that they cannot keep together to any large extent when sinking through the fluid.

If a bloodtest, in which the course of the sedimentation has been graphically reproduced in the above-mentioned way, is then shaken and the reproduction is repeated, the second curve will be coincident with the one first obtained. This fact demonstrates in the first instance that the degree of agglutination is a very well defined property and further shows that the agglutination is a completely reversible process. But as a proof of the solidity of the aggregates in rapidly settling blood tests, it may be pointed out that a fairly considerable movement in the fluid is needed to get coincident curves. If in such a blood test where the aggregates are definitively formed, the shaking is replaced by a not too strong stirring, the new curve will take a straighter and higher course, which proves that the disaggregation obtained by stirring was not complete.

From what has been advanced above we may draw the conclusion that by far the most important cause of the increase of the sinking velocity of the corpuscles is as a rule increased agglutination. There is, however, another factor which I have not hitherto taken into account, but which after what has been pointed out in the introduction of this chapter, must be assumed to exert an influence on the sinking velocity, namely the concentration of the suspension, i. e. the number of corpuscles per volume of blood.

As mentioned, the particles in a concentrated suspension descend more slowly than does a single particle, due to the fact that the particles, when lying closely in the fluid, mutually impede each other's descending motion. As the following experiment shows this is also the case with corpuscle suspensions.

Corpuscle-pulp obtained from horse blood was well washed in 0.9 % NaCl-solution and for a long time centrifuged. Different quantities of corpuscle-pulp were then added partly to a 0,9 % NaCl-solution, partly to horse serum (to which $^2/_5$ parts of 0,9 % NaCl-solution had been added, in order to diminish the sinking speed and thus facilitate the reading off). The different suspensions were mixed by shaking and then poured into socalled sinking tubes, glass tubes 280 mm. in length and about 4 mm. in inner diameter. The sinking was measured after 6 hours in the salt solution suspensions and after 40 mins. in the serum suspensions.

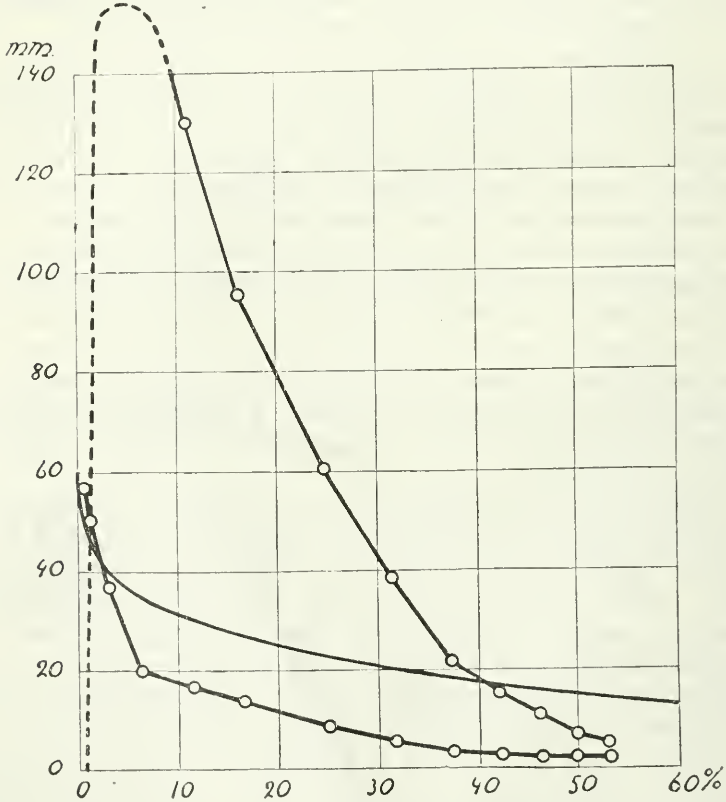


Fig. 10.

	Corpuscles in percentage of the volume of the suspension.	The sinking in mm. NaCl-solution.	Serum.
1)	0·7	57	—
2)	1.6	50	—
3)	3.2	37	—
4)	6.3	20	—
5)	11.8	17	130
6)	16.7	14	95
7)	25.0	9	60
8)	31.8	5	38
9)	37.5	3½	22
10)	42.3	3	15
11)	46.4	2½	11
12)	50.0	2	7
13)	53.1	1½	5

See fig. 10. Abscissae — percentage of corpuscles. Ordinates-sinking in mm. per 6 hours and 40 mins. respectively. The lowest curve represents the sinking in NaCl-solution, the uppermost curve in serum. In the four least concentrated suspensions of the last-named series the sinking could not be measured exactly, as there was no distinct demarcation between corpuscles and clear serum. The broken line, continuing this curve, is intended to give an approximative idea as to how the sinking appeared in these suspensions. The sinking velocity was extraordinarily strong in tests 4 and 3, considerably less in test 2 while in test 1 after 40 mins. no visible sedimentation had taken place at all.

It appears from these curves that the velocity of the sedimentation is decreased with increasing concentration of the corpuscle suspension — when the fluid consists of NaCl-solution as well as when it consists of serum. It is only the least concentrated of the last-named suspensions that form an exception to this rule.

In the salt solution suspensions the sinking velocity is very much less than in the serum suspensions. This circumstance, which will be more fully treated later on, is due to the fact that the corpuscles do not agglutinate at all when suspended in NaCl-solution. The variations in the sinking velocity of this series depend consequently on the different number of corpuscles alone. What is most remarkable with respect to the curve of this series is the fact that it exhibits a sharper bend at a place corresponding to a concentration of the corpuscles of about 5 %. This fact tallies to a certain degree with CUNNINGHAM's above-mentioned theoretical calculations, according to which Stokes' Law with increasing particle-concentration is modified as shown by the intermediate line in the figure in question. (This curve gives the sinking during a certain time in suspensions of different particle-concentrations, under the presumption that one of the same particles descends 60 mm. in the same time in a fluid of infinite extension.)

Owing to the agglutination the sinking velocity is as aforesaid much greater in the serum suspensions than in the salt solution suspensions. But there are also two other fundamental differences. The one difference is, that — if we start from the most concentrated serum suspensions — the sinking velocity is increased with a decreased concentration of corpuscles more quickly than in the salt solution suspensions. As far as I can see, this fact cannot be explained otherwise than that the sinking velocity is greater in the less concentrated serum suspensions, not only because the corpuscle aggregates impede each other's descending motion less, but also because the aggregates become larger. If this interpretation is correct, then the dimensions of the aggregates should attain a maximum in a suspension containing about 5 % of corpuscles. In the still less concentrated suspensions the aggregates diminish again very materially. This circumstance — the other difference — is owing to the corpuscles being so few in number and lying so far apart from each other that no larger aggregates can arise.

Yet another proof of the first-named supposition — that the agglutination is greatest when there is a certain excess of serum or plasma to corpuscles — is to be found in the following observation. If horse or human blood is centrifuged and the corpuscle-pulp is spread out on a slide, the microscopical appearance seems to argue that the adhesion of the corpuscles is considerably reduced. No rouleaux are to be seen, but if the layer is if sufficiently thin solitary corpuscles are discernible. If, however, plasma (or in the case of horse blood — serum) is added to such a preparation, the rouleaux formation commences at once.

The experiment given below shows what the course of the sinking is in citrate blood tests that originate from a human being and in which the corpuscle number has been varied by taking away or adding plasma. The corpuscle count was carried out in the different tests by the ordinary method. The sinking was measured after 1 hour. The result — represented in Fig. 11 —

shows for instance that the sinking velocity is about doubled by a reduction of the corpuscle number from 5 to 4 millions in every cubic millimetre of blood.

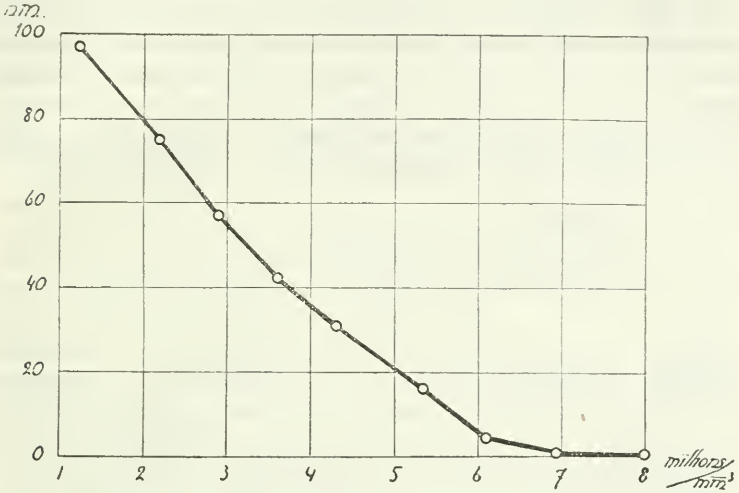


Fig. 11.

The blood used in this experiment originated from a patient suffering from tuberculosis of the lungs. It had a corpuscle number of 5.9 millions and gave a stability-reaction of 15. The relative increase of the sinking velocity in experimental dilutions thus effected is less in blood with normal suspension-stability.

These experiments show that the number of corpuscles exerts no little influence on the sinking speed. We must consequently expect a reduction of the suspension-stability of the blood in all cases with any more pronounced oligocythemia, whereas any polycythemia implies a factor which in itself makes the blood suspension more stabile. It must, however, be kept in mind that variations in the number of corpuscles is as a rule of very secondary importance in comparison to the degree of agglutination. This may be proved — among other things — by observing the fact that a decrease of the corpuscle count characterizes neither pregnancy[1] nor tuberculosis of the lungs[2], the two conditions in which the suspension-stability has been most thoroughly investigated and as a rule found to be strongly reduced.

---

[1] See Schröder. Untersuchungen über die Beschaffenheit des Blutes von Schwangeren und Wöchnerinnen Inaug. Diss. Leipzig 1890, or Zangemeister. Die Beschaffenheit des Blutes in der Schwangerschaft und der Geburt. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Vol. 49, p. 92. 1903, or Payer loc. cit.

[2] Schwermann. Blutuntersuchungen bei Lungentuberculose. Zeitschr. f. Tuberculose. Vol. 22, p. 417.

We shall now discuss the question as to whether there is any possibility of calculating the size of the aggregates in blood tests settling at different rates of speed on the basis of STOKES' Law.

The average sizes of the red corpuscles in man are usually given as set down in the following table:

Diameter	7.1 to 7.8 μ .
Thickness (at periphery) .	2.5 μ
Thickness (at centre) . . .	1.0 to 2.0 μ

There are to be distinguished two chief types of descending positions; the corpuscle may move broadside-on or edgeways. GANS[1] has proved that the resistance of discs is greater in the former case than in the latter. The same researcher has however calculated that, for particles of the size here concerned, the tendency of taking the one or the other position is equally great. We may convince ourselves of the correctness of this calculation by studying the sinking of the solitary corpuscle microscopically. It just as often happens that the corpuscle descends on its edge as with one of its flat sides foremost and one and the same corpuscle passes slowly over from the one descending position to the other. The equivalent radius of the corpuscle is thus properly speaking variable.

By the experiments detailed below I have tried to determine the mean value of the equivalent radius of the red corpuscles.

After the stability-reaction had been carried out on a healthy man and a healthy pregnant woman, the blood tests were strongly centrifuged. The spec. gravity of the corpuscles and the citrate plasma were obtained according to HAMMERSCHLAG's method in the above-stated manner. The absolute viscosity of the plasma was determined by means of an OSTWALD viscosimeter according to the formula $\mu = \mu_0 \frac{S \cdot t}{S_0 \cdot t_0}$, where μ is the value for sought, S the spec. gravity of the citrate plasma, t its time of flow in secs, S_0 the spec. gravity of water (= 1), and t_0 the time of flow of water (= 138 secs). As these and the measurements following below were carried out at a temperature of about 16°, I have put down μ_0, (the viscosity of water) as 0,011. The sinking velocity of the single corpuscle was determined in the following manner. A very small volume of corpuscle-pulp was added to some few ccm. of the citrate plasma originating from the same blood test. A part of this suspension was enclosed in a small glass chamber, which was closed by a cover glass. The chamber was placed on the object table of a Leitz binocular microscope. This was then accurately adjusted to a red corpuscle by help of the macro-screw, a chronograph was started and by means of shifting the micro-screw of the microscope the descending corpuscle was followed. A record was taken of the time that it took for the corpuscle to descend a distance corresponding to one rotation of the screw. This distance amounted to 0.2 mm. In each case 10 such measurements were taken.

---

[1] GANS. Wie fallen Stäbe und Scheiben in einer reibenden Flüssigkeit? Sitzungsber. der math.-physik. Klasse der Akademie der Wissensch. zu München. Vol. 41, p. 191, 1911.

	Healthy man.	Pregnant woman.
Stability-reaction	2	60
Spec. gravity of the corpuscles	1.091	1.089
Spec. gravity of the citrate plasma	1.025	1.026
Viscosity of the citrate plasma	0.018	0.021
Single corpuscles descended 0.02 cm. in secs .	454	420
	387	400
	488	534
	402	365
	385	420
	340	415
	368	540
	317	392
	307	540
	400	394
Average	385	442
According to STOKES' Law the equivalent radius of the corpuscle was found to be in cm.	0.000255	0.000263
in μ	2.6	2.6

It appears that very different values are obtained with regard to the sinking velocity of the single corpuscles belonging to the same blood test. The reason of that is presumably firstly that one or the other of the above-mentioned descending positions were predominant during the period of observation, and secondly that the spec. gravity of the red corpuscles, vary in the same blood.

Both these experiments show more particularly how insignificant the viscosity of the suspension fluid is in relation to the size of the particle, i. e. in this case to the degree of agglutination. As will be seen, the single corpuscles in the blood of the pregnant woman descend on an average even more slowly than the single corpuscles of the healthy man.

On the basis of these experiments we can get an approximative idea of the dimensions of the aggregates in blood tests of different degrees of suspension-stability.

According to the above figures the sinking velocity of the single red corpuscle in citrate plasma may be estimated at about 2 mm. per hour. We may put the corpuscle volume in the blood test of the ordinary stability-reaction at 30 % of the volume of the whole suspension. Further we may presume that the concentration of the citrate plasma suspension modifies the sinking velocity of the corpuscles to the same degree as was the case in the above-mentioned experiment, where the sinking velocity was tested in differently concentrated NaCl-solution suspensions of corpuscles. As will be seen from fig. 10, that is the same as to say that the corpuscles in a 30 %-suspension descend about 10 times more slowly than the single corpuscle in a fluid of infinite extension.

From these premises we may conclude that the corpuscles should sink about 0.2 mm. per hour in an ordinary stability-reaction blood test, if they were not aggregated. Consequently we can prove also in this way the correctness of the microscopical observation that the corpuscles are to a certain degree aggregated even in the most slowly settling blood tests. As the sinking velocity is proportional to the square of the equivalent radius, we find, by assessing this radius of the single corpuscle as 2.6 μ that, for instance, the aggregates in a blood test of a healthy man with a stability-reaction of 1, must have an equivalent radius of 5.8 μ and thus have a volume about 11 times as great as the single corpuscle, or in other words be composed of about 11 corpuscles. As I previously have pointed out, a stability-reaction of 75 represents a real sinking velocity of something like 300 mm. per hour. An analogous calculation leads to the conclusion that the aggregates have consequently here an equivalent radius of 100 μ on an average and are composed of about 58,000 corpuscles.

It scarcely needs to be added that these calculations are essentially only approximate. The greatest source of error is probably the circumstance that the aggregate has a considerably less spec. gravity than the corpuscles, which means that the aggregates are certainly materially larger than the figures assigned to them by the above-mentioned equivalent radii.

It may finally be remarked that the whole method of determination here employed may not perhaps fully tally with reality. It is probably not a question of separately descending aggregates in the blood. More likely the aggregates cohere to one another irregularly by corpuscle rouleaux, so that the structure as a whole resembles that of a sponge. This arrangement may be imagined as modifying the sinking velocity in two directions. On the one hand, it is possible that the velocity is decreased through the aggregates piling themselves up on to each other as in a house of cards. On the other hand, it is also possible that the sinking velocity is increased by the various balks uniting more and more as in a sponge possessing the capacity of spontaneous contraction. Which of these two conditions is predominant and in what degree they affect the correctness of the above treatment of the problem, I cannot at present determine.

Before leaving the connection between agglutination and sinking speed of the red corpuscles, I may take the opportunity to comment on the terminology here employed and further account for the title given to this paper.

As we shall see from a succeeding chapter there already exists in the flowing blood of the capillaries intra vitam a certain degree of agglutination during pregnancy and diseases. But the agglutination does not of course attain to the same degree as in a stagnant blood test. The agglutination which is here realized is only the consequence of the essential property of the blood which consists in the increased *tendency* of the corpuscles to agglutinate. It seems to me that it is this property of blood which ought to be designated by a special name.

By a stabile suspension is in common parlance meant a suspension, in which the particles (if they are heavier than the fluid) either do not sink to the bottom at all, or else do so very slowly.

In physico-chemical literature the expression stabile suspension is used in another sense. There it is taken to mean a suspension in which the particles do not aggregate or more correctly speaking, have no or little tendency to aggregate. There are several suspensions, for instance, in which by shaking, we can prevent the particles from uniting into larger complexes, although the suspension is instabile i. e. although the tendency to aggregation exists.

As far as I can see, there is nothing to prevent the uniting of these two significations of the word stabile in hematological terminology, for, as we have seen with regard to the blood (and also with regard to many other suspensions), a change in the stability in the physico-chemical sense consistently brings about a change in the stability in the ordinary sense of the word, providing the fluid currents cease.

The proposed terminology has thus the essential advantage of embracing in one idea (different degrees of suspension-stability) both the property of the blood in the organism and its most important consequence from the viewpoint of investigation viz. the degree of sinking velocity.

B. The causes of the agglutination of the red corpuscles.

The first question which arises is whether the increased agglutination is due, ultimately, to changes of the corpuscles or to changes of the plasma. Expressed in other words: Is it the *agglutinability of the corpuscles* or the *agglutination capacity of the plasma* which is increased during pregnancy and diseases?

The first experiments consisted in simply exchanging the corpuscles and the citrate plasma of two blood tests which showed considerable difference of stability. I transferred the corpuscles from a healthy man to the plasma of a pregnant woman and vice versa. It appeared that the male corpuscles sank much more rapidly in the gravid plasma than in male plasma, but not so rapidly as the gravid corpuscles in the gravid plasma. On the other hand the corpuscles of a pregnant woman sank less rapidly in male plasma than in gravid plasma but not so slowly as male corpuscles in male plasma. I give here a typical example. The figures denote the sinking in mm. per hour:

	Male corpuscles.	Gravid corpuscles.
Male plasma	1	42
Gravid plasma	44	85

In these first experiments the separation of the corpuscles and the plasma, in order to make possible the exchange, was effected simply by centrifuging the original blood tests. The suspension fluid in the changed tests consisted consequently in reality of a mixture of normal plasma and gravid plasma. Another imperfection was that all the corpuscles of the man were transferred to the plasma of the pregnant woman and vice versa. Consequently, the result may have been influenced to a certain degree by inequalities in the corpuscle number.

In the following experiments these two errors have, as far as possible, been avoided.

Citrate blood tests from three healthy men and three pregnant women were centrifuged. After the plasma has been taken away, the corpuscle-pulp in all tests were well-washed by 0,9 % NaCl-solution and strongly centrifuged. 2 ccm. of the corpuscle-pulp thus obtained were suspended partly in 5 ccm. of plasma, which originated from the same blood test as the corpuscles, and partly in 5 ccm. of plasma, which originated from a blood test belonging to the group of opposite degree of stability. The 12 suspensions were well-mixed and transferred into sinking tubes. The sinking was measured after 1 hour.

Experiment 1.

	Male corpuscles.	Gravid corpuscles.
Male plasma	4	10
Gravid plasma	55	62

Experiment 2.

	Male corpusles.	Gravid corpuscles.
Male plasma	8	9
Gravid plasma	54	67

Experiment 3.

	Male corpuscles.	Gravid corpuscles.
Male plasma	16	21
Gravid plasma	45	50

From the result of these experiments I draw the conclusion that the different degrees of agglutination and sinking speeds are chiefly dependent on the properties of the plasma, and but to little extent on the properties of the corpuscles.

There are certain objections to be made against the strength of the evidence furnished by the above mentioned experiments. (As wellknown, hemolysis often arises at the bringing together of red corpuscles and serum from different individuals. This circumstance, observed by the writer in one case, indicates that the suspending of corpuscles in plasma from another person must be considered as a severe encroachment on the integrity of the red cells). But the experiments agree with several later mentioned facts inasmuch as they demonstrate the extraordinary influence, which the properties of the suspension fluid exert over the stability of corpuscles suspensions. Even if I cannot exclude the possibility that in certain diseases the increased agglutinability of the corpuscles may be of importance, I am convinced, especially with regard to the here following investigations, that by far the most important and common cause of the reduction of the suspension-stability of the blood is to be sought in the increased agglutination capacity of the plasma. The experience of inorganic physico-chemistry may here be called to mind, according to which the stability of suspensions is due far more to the properties of the continuous phase than to those of the disperse one.

Thus the next question in the problem is this: In what does the plasma change consist which asserts itself in the form of increased agglutination capacity?

There already exists — as we have seen from the foregoing — no inconsiderable degree of agglutination or rouleaux formation in the blood of a healthy and non-pregnant individual, and there is no reason to presume any fundamental difference between this aggregation and that one which exists during pregnancy and diseases. The only difference is that the phenomenon is much more strongly prononunced in the latter cases. This circumstance is of significance, as it seems to show that also the plasma change, which is the cause of the increased agglutination, is of quantitative and not of qualitative nature.

The simplest explanation of the variations in the degree of agglutination during different conditions is this, that the normal plasma contains an »agglutinin»,[1] which is increased in amount during pregnancy and diseases. Consequently a concentration of the plasma must be imagined to increase the agglutination capacity of the same, whereas a dilution ought to have the opposite effect. This is also the case as the following experiment shows.

---

[1] The word agglutinin is here and in the following used to indicate a substance of any kind which possesses the property of agglutinating red corpuscles. In this connection it may be pointed out that I find it appropriate to let the term agglutination also embrace the phenomenon of rouleaux formation, although I am well aware of the fact that this phenomenon and the serologic hemagglutination differ from each other in fundamental points.

Horse blood with admixture of sodium citrate solution was centrifuged. The corpuscles were washed in 0,9 % NaCl-solution. 3 plasma tests were concentrated by evaporation in vacuum over sulphuric acid different volumes of water. To 4 other plasma tests was added aqua destillata in different amounts. The respective concentration and dilution are given below in percentage. To 5 ccm. of each of the plasma tests were added 3 ccm. of corpuscles. The suspensions were mixed and poured into sinking tubes. The sinking was measured after 30 mins.

			mm.
Plasma non-treated			56
Plasma concentrated	10	%	104
» »	25	»	135
» »	28·5	»	140
» diluted	10	»	20
» »	20	»	12
» »	30	»	5
» »	40	»	1

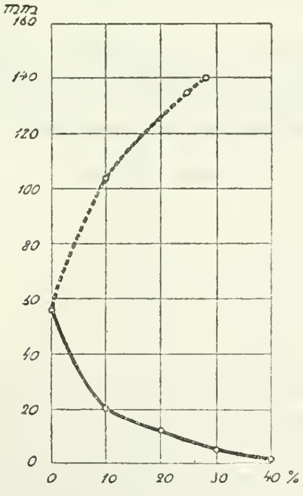


Fig. 12.

See fig. 12. The broken line shows the sinking in the concentrated, the unbroken in the diluted plasma tests. The abscissæ give the percentages of concentration and dilution respectively.

The difference between the sinking velocity of the corpuscles in the concentrated and the diluted plasma tests may to some degree depend on the respective increase and decrease in spec. gravity of the corpuscles, in so far as the solutions in the first case are hypertonic and in the latter one, on the contrary, hypotonic. Different degrees of aggregation are, however, without doubt the most important cause. In the concentrated tests the agglutination was found to be highly increased, whereas in the diluted tests it was much diminished. It may be remarked that Beneke[1] has earlier made the observation, that the rouleaux formation continually increases in a fresh drop of blood which is kept under microscopical observation in a chamber over concentrated sulphuric acid.

The agglutinating substance of the plasma is in all probability to be found as a component of one of its chief constituent parts, i. e. either belongs to the crystalloids or to the proteins. The following experiments seem to prove, that the agglutinative properties of the plasma are bound up with the last-named group of substances. If, namely, one dilutes the plasma with a salt solution of about the same composition as that of the salts which form part of the plasma, i. e. a Ringer-solution, the sinking velocity is decreased.

Citrate blood of a horse was centrifuged. The plasma was mixed with a Ringer-solution in proportions given below. To 5 ccm. of each one of the different mixtures were added 2 ccm. washed corpuscle pulp. The sinking was measured after 15 mins.

Plasma.	Ringer-solution.	mm.
10	0	120
9	1	112
8	2	100
7	3	70
6	4	45
5	5	22
4	6	7
3	7	1
2	8	0
1	9	0
0	10	0

---

[1] Beneke. See Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl und Marchand. Leipzig 1913. 2.2. p. 143

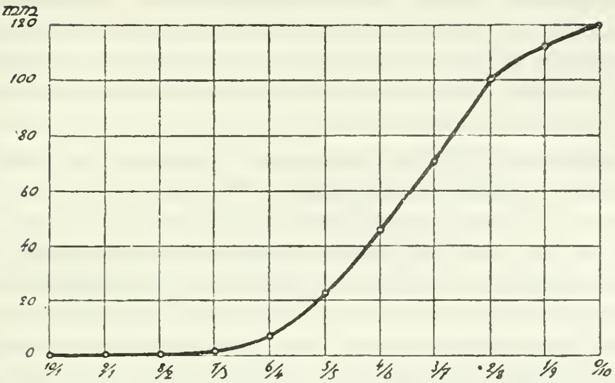


Fig. 13.

See fig. 13. Farthest to the left pure Ringer-solution, to the right undiluted plasma.

The result will be the same if the test is carried out with 0,9 % NaCl-solution, as is seen from the following experiment. The sinking was here measured after 12 mins.

Plasma.	0,9 % NaCl-solution.	mm.
10	0	85
9	1	70
8	2	63
7	3	38
6	4	17
5	5	6
4	6	2
3	7	1/2
2	8	0
1	9	0
0	10	0

Here attention may be called to the above discussed fact, which is also clearly shown by these experiments, namely, how insignificant the spec. gravity and viscosity of the suspension fluid is compared with the agglutination. The pure salt solutions, where the sinking speed has its minimum, are of lower spec. gravity and of very much less viscosity than the plasma. On the other hand, the parallelism between sinking speed and agglutination of the corpuscles makes its appearance in the most striking manner.

In the undiluted plasma tests the agglutination, typical for horse blood, is to be found. The aggregates diminish with decreasing concentration of plasma from tube to tube and in the pure Ringer or NaCl-solution not the faintest tendency of adhesion between the corpuscles is to be seen.

In consequence of these experiments it was easy to believe that the sought-for agglutinin belonged to the proteins of the plasma. A priori two different possibilities might here be considered. According to the one, all proteins might exert an equally agglutinating influence. If such were the case, the reduction of the suspension-stability of the blood would be dependent on an increase of the total protein amount. According to the other possibility the agglutinating capacity might belong to different protein bodies to a different extent and the stronger agglutination would then be due to these substances having increased in amount at the expense of the less or non-agglutinating protein substances.

In order to prove the first mentioned of these possibilities I have tested the protein percentage of the plasma in 18 cases.

The material of investigation was the same as that mentioned above, which was used for the determination of the viscosity. The plasma was thus here undiluted. The protein percentage was estimated by means of BANG's Micro-Kjeldahl method, further described later on.

	Stability-reaction.	Total protein %.
1) Healthy man	1	6·9
2) »	1	6·9
3) »	2	7·3
4) »	2	7·5
5) »	4	7·1
6) »	10	7·1
7) Man. Bronchitis	12	7·9
8) Woman. Angina	21	7·1
9) Man. Furunculosis	25	7·3
10) Healthy pregnant	39	7·1
11) Pregnant. Albuminuria	52	6·6
12) Healthy pregnant	59	6·6
13) » »	74	7·8
14) » » (Duplex)	85	7·6
15) Pregnant. Lues	85	7·5
16) Healthy pregnant	90	7·1
17) Pregnant. Albuminuria	93	6·1
18) » Pyelocystitis	98	6·2

As shown by the table, there is no agreement between the sinking velocity of the corpuscles and the protein percentage of the plasma. In the two last cases we find even extremely high sinking figures in combination with rather low protein values. The protein percentage is consequently at least of subordinate importance, for the variations of the suspension-stability of the blood.

We proceed now to the experimental testing of the other possibility, viz. to the analysis of the agglutinative property of the different protein substances of the plasma.

These substances must probably, as STARLING[1] emphasizes, be regarded as forming a complex unit in the plasma. But by several simple means, of which the most important one is the addition of different neutral salts, this unit may be broken up. The protein substances of the plasma thus separated belong to the two chief-groups of proteins, the albumins and the globulins. The first-named group is represented by the *serum albumin*. The globulins of the plasma are divided into the *serum globulin* and the *fibrinogen.*

The chemical constitution of these substances is not as yet sufficiently well-known to make it a basis for their classification, which at present is artificial, based chiefly on the solubilities of the various proteins in water and salt solutions.

Of these qualities mainly those shall be called to mind here, which I have employed for the following preparation and determination of the different proteins.

Serum albumin is soluble in pure water and in a half-saturated solution of ammonium sulphate or a completely saturated solution of magnesium sulphate, but is precipitated by complete saturation with the first-named salt.

Serum globulin is partly soluble in water (pseudo-globulin fraction) and partly insoluble (eu-globulin fraction). It is soluble in about a 27 %-saturated ammonium sulphate solution and in a half-saturated magnesium sulphate solution. It is precipitated by half-saturation with ammonium sulphate and by complete saturation with magnesium sulphate.

Fibrinogen is insoluble in pure water and precipitated by 27 %-saturation with ammonium sulphate and half-saturation with magnesium sulphate.[2] The most characteristic property of the fibrinogen is, of course, that it is converted under certain conditions into fibrin.

---

[1] STARLING. Principles of human Physiology. London, 1920. p. 912.

[2] The statement, that half-saturation with magnesium sulphate separates the fibrinogen from the serum globulin, originates from an unpublished work by Bang.

As material for the preparation of the different protein solutions I have used horse blood, with admixture of sodium oxalate at a ratio of 2 to 1000. The preparation was carried out according to the following plan.

To 730 ccm. plasma were added 270 ccm. of a neutral saturated ammonium sulphate solution. After the mixture had been standing for about 1 hour, the precipitate obtained (= the fibrinogen fraction) was separated on the filter.

To 900 ccm. of the filtrate 414 ccm. saturated ammonium sulphate solution were added. The precipitate obtained (= the serum globulin fraction) was deposited on the filter.

The filtrate was completely saturated with ammonium sulphate (solid). The precipitate (= the serum albumin fraction) was deposited on the filter.

The fibrinogen precipitate and the serum globulin precipitate were washed with 27 %- and half-saturated salt solutions respectively. The washing was, however, never complete.

All three precipitates were dissolved each in the least possible volume of water and were dialysed by means of parchment paper. The dialysis, during which the solutions were concentrated by means of an electric fanblower, was continued until the ammonium sulphate percentage had gone down to below 1 %. Thereafter the remaining percentage was determined in accordance with FOLIN's method.

The solutions were made isotonic with plasma by admixture of solid ammonium sulphate to a concentration of 1.6 % and filtered. In the now clear solutions the N percentage was determined by means of KJELDAHL's method. The N-value obtained was decreased by a figure which corresponded to the ammonium sulphate N. The rest was for all three protein solutions multiplied by 6.25. The figures obtained and calculated to 100 parts of the solution was considered to give the protein percentage. (Thus it was not taken into consideration that the N percentage of the different proteins is not quite the same). By admixture of isotonic ammonium sulphate solution the protein solutions were diluted to the desired concentrations.

In serum albumin, serum globulin and fibrinogen solutions, thus obtained, the sinking velocity of horse corpuscles was tested.

Experiment 1.

To 5 ccm. of serum albumin, serum globulin and fibrinogen solutions of different strength as given below and further to the same amount of an isotonic ammonium sulphate solution were added 3 ccm. washed corpuscles. The suspensions were well-mixed and poured into sinking tubes. The sinking was measured in mm. after different periods of time given below.

Mins.		5	10	15	20	30	45	60	90	150
Am. sulph. solution	1·6 %	0	0	0	0	0	½	¾	1	2
Serum albumin	1·3 %	0	0	0	0	0	0	0	½	¾
	2·5 %	0	0	0	0	0	0	0	¾	1
	3·8 %	0	0	0	0	0	0	½	1½	3
	5·0 %	0	0	0	0	0	½	1	2	4
	6·3 %	0	0	½	1	1½	3	4	6	12
Serum globulin	1·1 %	0	0	0	0	0	0	½	¾	1
	2·1 %	0	0	0	0	0	½	1	2	3
	3·2 %	0	0	½	1	1½	2	4	6	12
	4·2 %	0	1	2	3	6	12	19	28	49
	5·3 %	1	3	6	11	20	35	48	65	103
Fibrinogen	1·0 %	0	1	1½	2	3	6	10	16	31
	2·0 %	1	3	7	12	22	37	51	70	102
	3·0 %	3	17	34	50	78	115	—	—	—
	4·0 %	6	37	80	105	—	—	—	—	—
	5·0 %	12	85	120	—	—	—	—	—	—

The spec. gravity of the strongest of the three different protein solutions was determined by means of a pyknometer, the relative viscosity of the same by an OSTWALD viscosimeter.

	Spec. gravity.	Viscosity.
Serum albumin 6·3 %	1·0296	1·47
Serum globulin 5·3 %	1·0267	1·55
Fibrinogen 5·0 %	1·0265	3·09

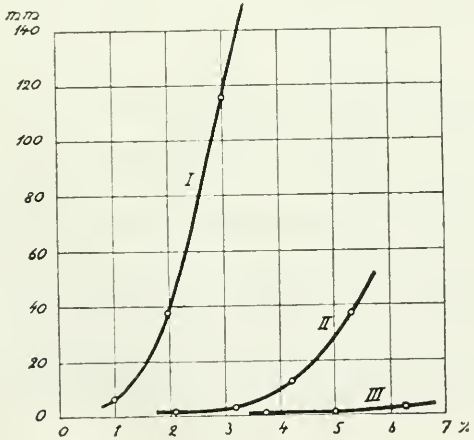


Fig. 14.

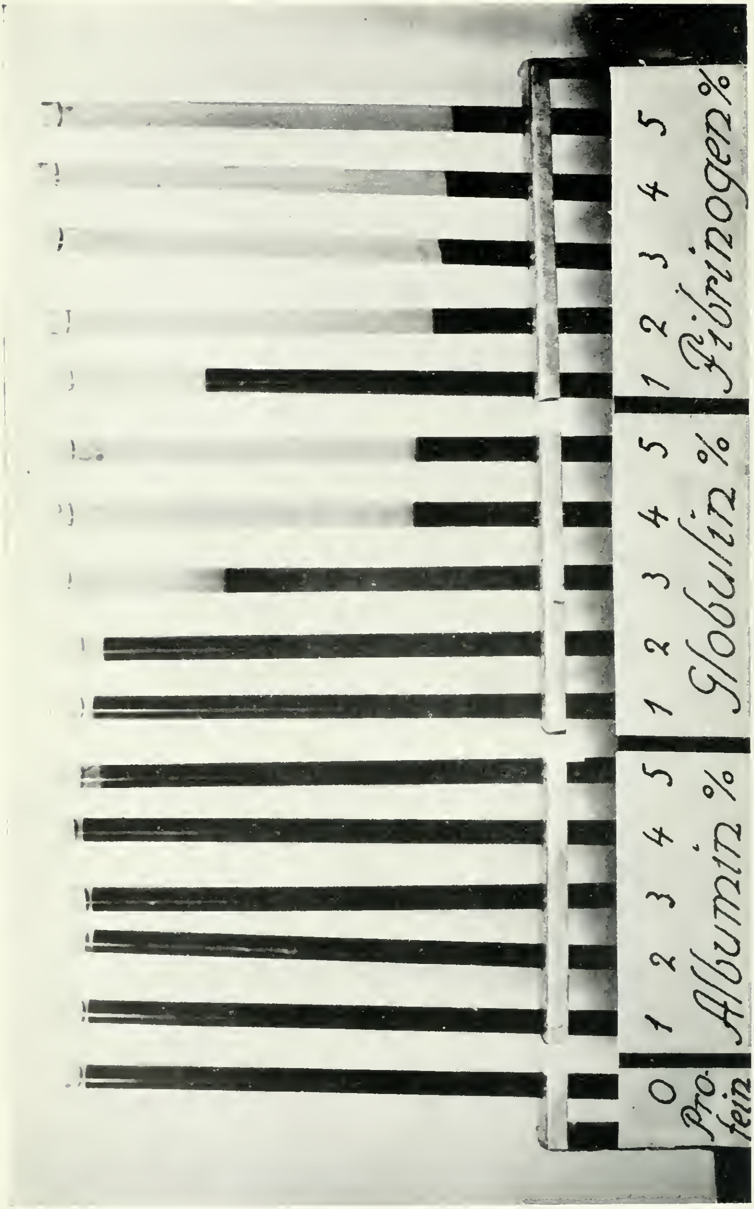


Fig. 15.

The diagram fig. 14 graphically represents the sinking after 45 mins., curve I in the fibrinogen solution, II in the serum globulin and III in the serum albumin solutions.

From the same material, that had been used in the above experiments equally concentrated solutions of the three proteins were prepared. Fig. 15 shows how the sinking had proceeded after a period of about 3 hours.

Experiment 2.

This experiment was carried out with freshly prepared protein solutions in exactly the same way as the former one.

Mins		10	20	30	45	60	120
Am. sulph. solution	1·6 %	0	0	0	0	$^{1}/_{2}$	1
Serum albumin	1·5 %	0	0	0	0	0	1
	3·0 %	0	0	0	0	$^{1}/_{2}$	2
	4·5 %	0	0	0	0	1	2
	5·0 %	0	0	0	0	$1^{1}/_{2}$	3
	7·5 %	0	0	0	1	2	5
Serum globulin	1·5 %	0	0	0	0	1	3
	3·0 %	0	0	1	2	3	7
	4·5 %	0	2	4	8	12	28
	5·0 %	4	12	20	35	50	85
	7·5 %	6	20	45	80	100	132
Fibrinogen	1·5 %	1	2	3	4	5	12
	3·0 %	4	12	22	30	65	139
	4·5 %	30	75	110	150	175	222
	5·0 %	110	160	190	—	—	—
	7·5 %	200	—	—	—	—	—

The spec. gravity and the viscosity of the different solutions were:

	Spec. gravity.	Viscosity.
Serum albumin 7·5 %	1·0313	1·61
Serum globulin 7·5 %	1·0318	1·99
Fibrinogen 7·5 %	1·0300	2·88

As we might expect, these two experiments show that the sinking velocity is less rapid in the pure salt solution than in the solutions containing proteins (except the least concentrated serum albumin solutions of exp. 1), and that it is increased with rising protein concentration. But the experiment shows also that the sinking velocity differs very much in solutions of the different proteins. The sedimentation is ever so much more rapid in the fibrinogen than in the serum globulin solutions and in the last named very much more rapid than in the serum albumin solutions. The differences in sinking velocity depend entirely on different degrees of agglutination. The aggregation is extremely great in the fibrinogen, considerably less in the serum globulin and is but very slightly developed even in the most concentrated serum albumin solutions. Here we meet again with the fact that the sinking is more rapid in the more viscous fluid on account of the circumstance that the more viscous fluid produces a higher degree of aggregation.

The simplest interpretation of these experiments is, that all the three chief fractions of the plasma protein possess a different degree of agglutination capacity, this being for serum albumin $<$ serum globulin $<$ fibrinogen.

One of the objections which may be urged against such an interpretation is that the strong agglutination capacity of the serum globulin fraction depends on the presence of fibrinogen on account of the circumstance that this protein is not completely precipitated in a 27 % ammonium sulphate solution. In order to be able to explain the increased agglutination in certain clinical cases it is of special importance to establish whether a pure serum globulin solution has stronger agglutination capacity than a serum albumin solution.

Experiment 3.

The serum albumin, serum globulin and fibrinogen solutions were prepared in the same way as in experiment 1 and 2, with the following difference. The precipitate obtained by half-saturation with ammonium sulphate was dissolved in 730 ccm. water. To this solution were added 270 ccm. of saturated ammonium sulphate solution. A rather scanty precipitate hereby arose, which was filtered off and thrown away. The filtrate obtained was precipitated through addition of an equal volume of saturated ammonium sulphate solution. The difference is, thus, that the serum globulin only contains fractions, which are soluble in an ammonium sulphate solution about 30 % strong.

Mins.		10	20	30	60	140
Am. sulph. solution	1·6 %	0	0	0	1	3
Serum albumin	1·8 %	0	0	0	0	2
	3·6 %	0	0	0	0	2 1/2
	5·3 %	0	0	0	1/2	3
	7·1 %	0	0	0	1	5

Mins.		10	20	30	60	140
	8·9 %	0	0	½	2	10
Serum globulin	1·0 %	0	0	0	1	3
	2·1 %	0	0	½	1½	9
	3·1 %	0	0	½	2	12
	4·2 %	0	½	1	3	20
	5·2 %	½	1	2	7	40
Fibrinogen	0·9 %	1	2	3	5	30
	1·8 %	3	9	17	40	110
	2·6 %	13	37	60	98	—
	3·5 %	33	83	108	—	—
	4·4 %	55	105	—	—	—

The spec. gravity and the viscosity of the different protein solutions were:

	Spec. gravity.	Viscosity.
Serum albumin 4·4 %	1·0242	1·27
Serum globulin 4·4 %	1·0245	1·39
Fibrinogen 4·4 %	1·0255	2·18

As the table shows, there exists even here a decided difference in influence between the serum albumin and the serum globulin solutions, but it is not so great as in experiments 1 and 2. This circumstance might possibly prove that the serum globulin solutions in the experiments 1 and 2 really contained fibrinogen. But the cause may of course also be this, that the most easily precipitated serum globulin fractions have been taken away. The experiment gives the same result with regard to the viscosity of the different protein solutions as the first two experiments.

The fact that *serum* contains proteins of different agglutination capacity is further shown by the three following experiments where I have prepared the serum albumin and serum globulin solutions from serum, which had been obtained by defibrination of horse blood.

The fractioning was effected by half-saturation with ammonium sulphate in the same way as in the former experiments, but the dialysis was continued so long that the solutions became practically free from salt. (The last portion of water, employed for dialysis for a duration of 12 hours, did not give any stronger reaction to barium chloride than does tap water.) The isotonic salt concentration was in these cases obtained through addition of NaCl in substance to 0·9 %. The protein percentage was determined as before by KJELDAHL's method. The desired protein concentration in the different solutions were obtained through dilution with 0·9 % NaCl-solution.

Experiment 4.

To 5 ccm. of a 0,9 % NaCl-solution and to equal amounts of serum albumin and serum globulin solutions were added 2 ccm. corpuscles, washed in NaCl-solution.

Mins.	12	30	60
NaCl-solution 0,9 %	0	1	2
Serum albumin 7·5 %	1	6	16
Serum globulin 7·5 %	65	105	115

Experiment 5

was carried out in the same way as experiment 4 with freshly prepared protein solutions. The sinking was, besides, tested in a portion of the same serum wich had been employed for this preparation and which had been kept in an ice-safe.

Mins.	10	14	17
NaCl-solution 0,9 %	0	0	0
Serum	4	11	19
Serum albumin 7 %	0	0	0
Serum globulin 7 %	7	34	85

Both these experiments have in point of principle given the same result as the foregoing. It is thus of no importance if the salt of the protein solution is ammonium sulphate or common salt. Experiment 5 shows, besides, that a 7% serum globulin solution possesses greater capacity for agglutinating the corpuscles than serum.

In the following experiment I have tested the sinking velocity in various mixtures of serum albumin and serum globulin solutions. The experiment proves the fact expected that the sinking is increased with rising serum globulin percentage.

Experiment 6.

5 % serum albumin and serum globulin solutions were prepared in the same way as in experiments 4 and 5. The solutions were mixed in the proportions given below. To 5 ccm. of each of the mixtures were added 2 ccm. washed corpuscles.

Serum albumin.	Serum globulin.	Mins. 30	60
4	0	1	3
3	1	3·5	10
2	2	5	15
1	3	12	32
0	4	30	65

In the following experiment I have compared the agglutination in a fibrinogen solution with that that one taking place in horse serum.

Experiment 7.

The fibrinogen solution was prepared in this case according to the method recommended by HAMMARSTEN (repeated precipitation by saturated NaCl-solution). After the dialysis had been discontinued the remaining NaCl percentage was determined according to MOHR's method in a test where the fibrinogen had been precipitated by boiling. The fibrinogen solution was thereafter made isotonic with plasma through addition of solid common salt. The fibrinogen concentration was determined by means of KJELDAHL's method and was found to be 0·65 %. With the same method the protein percentage of horse serum was determined and found to be 6·9 %. The serum in question was obtained through defibrination of another portion of the same horse blood, which has been used for the preparation of the fibrinogen. The serum was mixed with 0·9 % NaCl-solution in the proportions given below. To 10 ccm. of these mixtures, likewise to the fibrinogen solution, were added 4 ccm. of washed corpuscles

NaCl-solution.	Serum.	Mins. 20	30	60
10	0	0	0·5	1
7	3	1·5	2·5	9
5	5	6	9	23
3	7	20	36	65
0	10	69	94	125
Fibrinogen solution		17	28	65

As will be seen from the table, the fibrinogen solution in question has an influence upon the sinking velocity which is nearly as great as a serum mixture 8 times as rich in protein.

Whilst all the above mentioned experiments were carried out with horse corpuscles I have finally tested the sinking velocity of corpuscles from human blood in different protein solutions prepared from horse blood.

Experiment 8.

In 10 ccm. of the 7·5 % serum albumin, serum globulin and fibrinogen solutions, used in experiment 2, were suspended 5 ccm. of corpuscles, which had been obtained from a healthy man and which had been washed in 1,6 % ammonium sulphate solution.

Mins.	10	15	20	25	120
Serum albumin	0	0	0	0	0
Serum globulin	2	4	14	70	220
Fibrinogen	32	135	155	175	230

From each of these suspensions a drop was taken and placed on a tilted slide and photographed (4-fold enlargment). See fig. 16. From left to right serum albumin, serum globulin and fibrinogen suspensions.

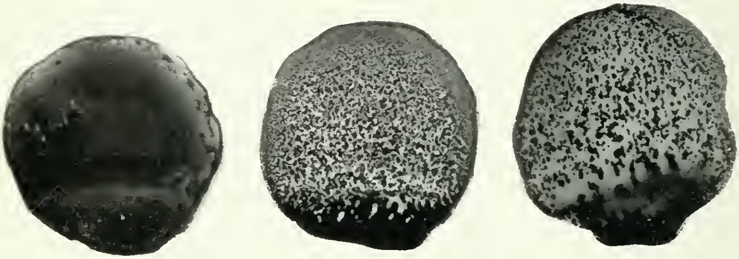


Fig. 16.

As far as the fibrinogen is concerned, its agglutination capacity can, however, be proved in another and easier way, namely, by comparing the sinking velocity of the corpuscles in plasma and serum of the same blood.

As we have learnt from the history of the buffy coat, the fact that the corpuscles sank more rapidly and agglutinated more strongly in the freshly shed blood than in the defibrinated constituted one of the important arguments of the ancient hematologists, namely, that the dissolved fibrin must be considered as playing a rôle in the formation of the buffy coat. The correctness of this observation is confirmed by the following experiments, which have been carried out partly with horse blood and partly with human blood.

The blood volume obtained from one and the same blood-letting of a horse was divided into two portions, to the one of which was added 1/5 part of a 3 % sodium citrate solution. The other blood portion was defibrinated by shaking with glass beads, and thereafter citrate solution was likewise added. The blood tests were well-mixed and poured into sinking tubes 300 mm. in length. The sinking was measured in mm. after 30 mins. Most of the horses were made use of for the preparation of different kinds of antitoxic sera.

	Plasma.	Serum.
1) Normal horse	30	9
2) Diphteria »	52	16
3) Tetanus »	65	8
4) » »	82	30
5) Diphteria »	110	40
6) » »	122	55
7) » »	127	38
8) » »	172	122

With human blood the experiments were performed as the usual stability-reaction, with the difference that one of the two blood tests taken from each patient was defibrinated before it was mixed with the citrate solution. I give also to each case the corpuscle count in millions per cubicmillimeter blood. The blood tests employed in these experiments, which have been placed at my disposal by Dr. WESTERGREN, originated from male patients, suffering more or less severely from tuberculosis of the lungs.

	Stability-reaction in plasma	serum.	Corpuscle count. millions per mm.^{3}
1)	5	0.5	5.2
2)	7	0.0	5.5
3)	13	1	4.8
4)	15	1	5.3
5)	17	1	5.1
6)	20	2	5.9
7)	29	2	5.5
8)	34	2	5.6
9)	35	4	5.5
10)	42	5	5.5
11)	60	10	5.7
12)	66	15	5.5
13)	71	11	5.6
14)	97	20	5.3
15)	100	36	5.2

The last named experiments show that the sinking is on an average 5.5 times as great in human plasma as in human serum. It also appears from these experiments as well as from those carried out with horse blood, that there exists a parallelism between the sinking velocities in plasma and serum in so far as a high sinking velocity in plasma corresponds to a relatively high sinking velocity in serum. This fact, which cannot depend on the corpuscle number being in these cases reduced (see table), must be explained either as due to the agglutinability of the corpuscles being increased or to the agglutination capacity of the serum being increased. If we take the great differences in the sinking velocity in the defibrinated blood into consideration, the last named conclusion seems to be the most probable.

How the conversion of fibrinogen into fibrin diminishes the agglutination can also be observed by studying a fresh drop of blood under the microscope. Blood from a healthy man is most suitable for the purpose. If during the first few minutes by pressure on the cover slip currents are produced in the fluid, which disaggregate the rouleaux, these latter soon form again. But there comes a time when this is not at all the case or only to a very limited extent. This change takes place at the same time as the fibrin network begins to appear. HEIDENHAIN[1] who has observed this phenomenon has wrongly interpreted it as due to the corpuscles becoming indurated after standing some time in shed blood.

Before discussing the bearing of all these experiments more particularly, it is suitable to give a survey of the literature concerning the quantitative changes of the plasma proteins under different physiological and pathological conditions and besides propound the result of my own investigations in this point.

The normal composition of serum and plasma with respect to their proteins is, chiefly according to NAEGELI,[2] the following:

The protein percentage of blood serum from adults lies normally between 7 and 9 %. Considerably lower values are obtained from new-born, varying between 5.6 and 6.6 %.

In adults 60 to 80 % of the serum proteins consist of serum albumin and 40 to 20 % of serum globulin. The ratio of the serum albumin to the serum globulin is a figure often given, the so-called albumin-globulin ratio. This figure does not normally fall below

---

[1] HEIDENHAIN. Über die Oberflächenkräfte als Ursache der sogen. »Geldrollenform» der roten Blutkörperchen und verwandter Erscheinungen. Folia hæmatologica. Vol. 1, p. 461. 1904.

[2] NÆGELI. Blutkrankheiten. Berlin und Leipzig 1919, pp. 60—68.

1.5. It is on an average higher in the new-born than in adulst. ALDER[1] found the same albumin-globulin ratio in women and men, contrary to TRANTER and ROWE,[2] who state that this figure on an average lies lower in women than in men. The last named investigator's result having been obtained by means of a more exact method, it seems probable, however, that the blood of females is richer in serum globulin than that of men.

The fibrinogen constitutes on an average 0.45 % of the plasma.

If we begin with the changes of the last named protein during physiological and pathological conditions it is true that several investigations concern the fibrin only. But we are certainly entitled to conclude that a more considerable increase of fibrin is co-significative with an increase of fibrinogen. Concerning the older medical literature, which only embraces researches into the fibrin volume, I would refer my readers tothe first part of this treatise and only call to mind here the fact that the fibrin was found to be highly increased in amount during all inflammatory diseases.

As to later researches, it is stated that the fibrinogen percentage is increased during one physiological condition, namely pregnancy. LEWINSKI[3], LANDSBERG[4] and KRÖSING[5] found that the plasma of a pregnant woman is on an average about 45 %, 20 % and over 100 % respectively richer in fibrinogen than that of a non-pregnant woman.

Further, the fibrinogen or the fibrin has also in later times been found to be increased in many infectious diseases such as pneumonia, tuberculosis of the lungs, pleuritis, peritonitis, rheumatism of the joints, erysipelas, scarlatina (in feverish conditions on the whole) according to researches by, amongst others, HALLIBURTON,[6]

---

[1] ALDER. Die physiologischen Schwankungen des Mischungsverhältnisses von Albumin und Globulin im menschlichen Blutserum. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Vol. 126, p. 61. 1918.

[2] TRANTER and ROWE. The refractometric determination of albumin, globulin and non-protein. Journ. of American med. Assoc. Vol. 65., p. 1433. 1915.

[3] LEWINSKI. Beobachtungen über den Gehalt des Blutplasmas an Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen. Pflügers Arch. Vol. 100, p. 611, 1903.

[4] LANDSBERG. Untersuchungen über den Gehalt des Blutplasmas an Gesammteiweiss, Fibrinogen und Reststickstoff bei Schwangeren. Arch. f. Gynækologie, Vol. 92, p. 693. 1910.

[5] KRÖSING. Das Fibrinogen im Blute von normalen Graviden, Wöchnerinnen und Eklamptischen. Arch. f. Gynækologie, Vol. 94, p. 317. 1911.

[6] HALLIBURTON. A text-book of chemical Physiology and Pathology. London 1891, p. 306.

LACKSCHEWITZ,[1] PFEIFFER,[2] BERGGRÜN,[3] KRÖSING,[4] DOCHEZ.[5] As was already known at the beginning of the previous century, and as was verified by PFEIFFER and KRÖSING, a special group of infectious diseases, the so-called pyrexias, embracing, for instance, typhus, forms an exception. WINTERNITZ[6] has observed that the fibrin is increased in recent cases of syphilis.

There are also experimental animal researches by which the fibrin or fibrinogen percentage has been followed, before and during infection. It is according to LANGSTEIN and MAYER,[7] MÜLLER[8] increased in rabbits by different kinds of infections especially those due to pneumococci and streptococci. The two first named investigators found in agreement with the clinical experience that inoculation of typhus bacilli do not produce fibrinogen increase.

It ought finally to be noted that MOLL,[9] LÖWY,[10] MODRAKOWSKI and ORATOR[11] have remarked fibrinogen increase after parenterally introduced substances foreign to the blood such as heterologous serum, milk, peptone and gelatin solutions.

As to the degree of the fibrinogen increase, it is generally very considerable, in the clinical as well as in the experimental cases, and rises often to several 100, and even 1000 % of the normal values.

The quantitative determinations of serum albumin and serumglobulin are of later date. The majority of these researches have been carried out during the last few years with the improved methods of ROBERTSON[1] and ROHRER.[2]

---

[1] LACKSCHEWITZ. Über die Wasseraufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen nebst einigen Analysen pathologischen Blutes. Inaug. Diss. Dorpat. 1892.

[2] PFEIFFER loc. cit.

[3] BERGGRÜN. Über Fibrinausscheidung beim gesunden und kranken Kinde nebst Analysen normalen und pathologischen Blutes. Arch. f. Kinderheilkunde. Vol. 18, p. 178.

[4] KRÖSING loc. cit.

[5] DOCHEZ. Coagulation time of the blood in lobar pneumonia. Journ. of exp. med. Vol. 16, p. 693 1912.

[6] WINTERNITZ. Zweiter Beitrag zur chemischen Untersuchung des Blutes rezent luetischer Menschen. Archiv. f. Dermatol. u. Syphilis. Vol. 101, p. 227, 1910.

[7] LANGSTEIN und MAYER. Über das Verhalten der Eiweisskörper des Blutplasmas bei experimentellen Infektionen. Hofmeisters Beiträge. Vol. 5, p. 69. 1903—04.

[8] MÜLLER. Über chemische Veränderungen des Knochenmarks nach intraperitonealer Bacterieneinspritzung. Hofmeisters Beiträge. Vol. 6, p. 454. 1904—05.

[9] MOLL. Die blutstillende Wirkung der Gelatine. Wiener klin. Wochenschr. p. 1215. 1903.

[10] LÖWY. Über Fibrinogenvermehrung im menschlichen Blute. Zentralbl. f. in. Med., p. 833. 1916.

[11] MODRAKOWSKI und ORATOR. Über positive und negative Fibrinogenschwankungen im Blute abhängig von Erst- und Wiederinjection von Pepton und Eiweissubstanzen. Wiener klin. Wochenschr. Vol. 30, p. 1093.

HOFFMANN[3] proved, however, as early as in the beginning of the eighties that the albumin-globulin ratio, was in general diminished in sick people and he considered that this figure was less than 1 only in individuals, who were severely ill.

HALLIBURTON[4] states that the serum globulin is increased during acute infectious diseases. The figures of LIMBECK and PICK[5] show serum globulin values higher than the normal in cases of infectious diseases, nephritis and diabetes. NOGUCHI[6] considers the serum globulin increase as more characteristic for the activity of a luetic infection than is the WASSERMANN reaction.

EPSTEIN[7] emphasizes as the most remarkable result of a comprehensive research upon the chemistry of the blood serum the extraordinary displacement of the salt precipitation limit between serum albumin and the serum globulin under pathological conditions. He found the globulin increased in those heart diseases with symptoms of decompensation, in various diseases of the lungs, above all in pneumonia, in diabetes mellitus and in parenchymatous nephritis. In the last named disease the globulin may comprise as much as 95 % of the protein amount of the serum. In sharp contrast stands the chronic interstitial nephritis which shows normal or subnormal values. This gave rise to EPSTEIN's reflection that, whilst the non-protein N percentage is a measure of the insufficiency of the kidneys so is the serum globulin percentage a measure of the intensity of the infection.

ROHRER[8] states that the serum globulin is increased in severe cases of cancer and pernicious anæmia.

ALDER[9] has undertaken an extensive research upon the serum proteins in tuberculosis of the lungs. A pronounced parallelism was found to exist between the serum globulin percentage and the intensity of the infection. »Diese Globulinvermehrung hängt von der Aktivität des primären Lungenleidens ab, sie kann als Gradmesser der Allgemeinintoxication gelten.» The author considers the globulin determination of considerable value for the prognosis of the disease.

---

[1] ROBERTSON. A micro-refractometric method of determining the percentages of globulin and albumin in very small quantities of blood-serum. Journ. of biol. Chem. Vol. 22, p. 233. 1915.

[2] ROHRER. Bestimmung des Mischungsverhältnisses von Albumin und Globulin im Blutserum. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Vol. 121, p. 221. 1916—17.

[3] HOFFMANN. Globulinbestimmung in Ascitesflüssigkeiten. Arch. f. exp Pathologie. Vol. 16, p. 133. 1882—83.

[4] HALLIBURTON, loc. cit.

[5] LIMBECK und PICK. Über die quantitativen Verhältnisse der Eiweisskörper im Blutserum von Kranken. Prager med. Wochenschr. 1893, p. 133.

[6] NOGUCHI, cit. Deutsch. med. Wochenshr. 1909, p. 1247.

[7] EPSTEIN. A contribution to the study of the chemistry of blood serum. Journ. of exp. Med. Vol. 16, p. 719, 1912 and Further studies on the chemistry of blood serum. Journ. of exp. Med. Vol. 17, p. 444. 1913.

[8] ROHRER, loc. cit.

[9] ALDER. Anhaltspunkte für die Prognosenstellung der Lungentuberculose

The experimental infection of rabbits brings about serum globulin increase according to LANGSTEIN and MAYER[1] and to HURWITZ and his co-workers.[2] LANGSTEIN and MAYER found this to be the case not only with pneumococci and streptococci but also with typhus bacilli. HURWITZ has stated that intoxications, produced by experimental obstruction or closing an intestinal loop, also change the serum proteins in the same direction. WELLS[3] and BUCK[4] have observed increased serum globulin values in rabbits suffering from uterus abscess or peritonitis.

Several serological researches have shown that the immunization process in horses employed for the preparation of different kinds of immune sera is generally followed by an increase of the serum globulin at the expense of the serum albumin. (HISS and ATKINSON,[5] JOACHIM,[6] LEDINGHAM,[7] GIBSON and BANZHAF.[8])

---

aus refractometrischen und viscosimetrischen Serumuntersuchungen. Zeitschr. f. Tuberculose. Vol. 31, p. 10. 1919.

[1] LANGSTEIN und MAYER, loc. cit.

[2] HURWITZ and MEYER. Studies on the blood proteins. The serum globulins in bacterial infection and immunity. Journ. of exp. Med. Vol. 24, p. 515. 1916. HURWITZ a. WHIPPLE. Albumin-globulin ratio in experimental intoxications and infections. Journ. of exp. Med. Vol. 25, p. 231. 1917. MEYER, HURWITZ and TAUSSIG. Albumin globulin ratio in antitoxic immunity. Journ. of infect. dis. Vol. 22, p. 1. 1918.

[3] WELLS. The influence of age and of diet on the relative proportions of serum proteins in rabbits. Journ. of biol. Chem. Vol. 15, p. 37. 1913.

[4] BUCK. Effects of chloroform and of ether anesthesia on the protein contents of the blood serum of rabbits. Journ. of Pharm. and exp. Ther. Vol. 5, p. 553, 1913—14.

[5] HISS and ATKINSON. Serum-globulin and diphteric antitoxin. A comparative study of the amount of globulin in normal and antitoxic sera, and the relation of the globulins to the antitoxic bodies. Journ. of exp. Med. Vol. 5, p. 47, 1900—01. ATKINSON. The fractional precipitation of the globulin and albumin of normal horse's serum and diptheria antitoxic serum, and the antitoxic strength of the precipitates. Journ. of exp. Med. Vol. 5, p. 67. 1900—01.

[6] JOACHIM. Über die Eiweissverteilung in menschlichen und tierischen Körperflüssigkeiten. Pflügers Arch. Vol. 93, p. 558. 1902—03.

[7] LEDINGHAM. On the relation of the antitoxin to the globulin content of the blood serum during diptheria immunisation. Journ. of Hygiene. Vol. 7, p. 65. 1907.

[8] GIBSON and BANZHAF. The quantitative changes in the proteins in the blood plasma of horses in the course of immunisation. Journ. of exp. Med. Vol. 12, p. 411. 1910.

Finally it may be remarked that, as MOLL[1] has shown, the injection of substances foreign to the blood (heterological sera, gelatin and peptone solution) produce not only an increase of the fibrinogen but also of the serum globulin.

This survey of the literature gives evidence of the fact that the fibrinogen or the serum globulin or both these fractions are increased under those conditions where we know or may expect that the sinking velocity of the red corpuscles is increased. Attention may be called especially to the correspondence between the physiological variations of the suspension-stability of the blood, and the composition of the plasma protein. Thus the lowest globulin values are to be found in the new-born, where, as we have have seen, the stability is greatest. Furthermore the greater stability of male blood compared with female blood agrees with the fact that men seem to have lower globulin percentage than women. (However, I may here remark that the difference in stability between the sexes to a certain degree may depend on the lower corpuscle number of the women.) Finally it must be considered as proved that pregnancy is distinguished by an increase of the fibrinogen.

As appears from the above statements, and, as is emphasized by HALLIBURTON, the increase in amount of fibrinogen, at least during pathological conditions, is generally accompanied by an increase in the amount of serum globulin. This fact agrees with the above mentioned experiments, which show that a high sinking value in the plasma as a rule corresponds to a high sinking value in the serum of the same blood. That an increase of the serum globulin alone may accompany reduced stability of the blood is proved by the fact, that the stability-reactions in typhus have given high figures, although this disease according to all researches is not accompanied by increased fibrinogen values but, as at least the experimental infections have shown, by an increase in the amount of serum globulin.

In order to see to what extent a parallelism exists between the sinking velocity of the corpuscles and the plasma changes in question, I have determined in 18 cases the first named property of the blood as well as the amount of different protein fractions of the plasma. As precipitating salt I made use of magnesium sulphate and determined the nitrogen amount which was insoluble in a respective saturated and half-saturated solution of this salt. The method employed is based on the same principle as that which underlies BANG's micro-methods and has been worked out under BANG's guidance. As to the general manner of procedure I refer to his manual.[1]

---

[1] MOLL. Über Blutveränderungen nach Eiweiss-injektionen. Hofmeisters Beiträge. Vol. 4, p. 578. 1904.

For these determinations oxalate plasma was used. The tests, in which these determinations were carried out, were the same as those, which had been employed for the determination of the viscosity; see p. 97.

The filter used for the absorption of the plasma consisted of rectangular pieces of filter paper measuring about 15—25 mm., which before use had been soaked with distilled water and dried. The amount of plasma, which is sucked up by the filter, must be so small (about 35 mg.) that the paper does not exhibit any moist sheen. The weight of the test was obtained by means of a torsion-balance from HARTMANN and BRAUN.

Determination of total N amount. The pieces of paper containing the plasma tests were transferred to a 50 ccm. KJELDAHL retort containing 1 ccm. of concentrated sulphuric acid, two or three drops of 10 % copper sulphate solution and 2 ccm. of 4.5 % permanganate solution. The contents of the retort were heated on a KJELDAHL stove. After complete combustion the ammoniac was distilled over and the nitrogen was determined iodometrically according to BANG's instructions.

Determination of the N amount in the fraction, which is precipitated in saturated solution. Immediately after weighing, the piece of paper was introduced into a test tube and a saturated neutral magnesium sulphate solution was poured over it. The fluid reached to about 1 cm above the upper level of the paper. The precipitate of the plasma test, hereby formed, will remain in the pores of the paper, whilst the soluble fraction passes out into the solution. The extraction was found to have reached its maximum after 24 hours. The filter was then taken up and carefully washed with saturated salt solution. The N value of the protein precipitate in the paper was thereafter determined in the same way as described for the determination of the total N.

Determination of the N amount in the fraction, which is precipitated in half-saturated solution takes place in the same way as for the former fraction, with the exception that a half-saturated solution of magnesium sulphate was used.

The N values found were decreased by a figure, which on account of blank tests were found to correspond to the amount of N in the reagents. The protein amount was in each one of the above mentioned groups of determinations calculated by multiplying the figure, thus corrected, by 6.25. The approximation, which this manner of proceeding implies, is of little importance having regard to the great variations in amount of the different fractions.

---

[1] BANG. Micromethoden zur Blutuntersuchung. München 1920.

The following figures, which have been obtained in one plasma test from human blood by 8 such micro-determinations of the fraction, which is precipitated in saturated magnesium sulphate solution, gives an idea of the practicability of the method. The figures express percentages of protein.

1)	2.51
2)	2.37
3)	2.32
4)	2.22
5)	2.41
6)	2.36
7)	2.43
8)	2.33

Average: 2.36 ± 0.08.

Double macro-determinations of the protein fraction which is precipitated by complete saturation with magnesium sulphate in substance were also carried out on the same plasma and gave 2.55 and 2.55 respectively.

The last mentioned values correspond to the total globulin percentage of the plasma. The micro-values lie on an average about 7 % lower and thus give a tolerably good idea of the total globulin percentage of the plasma.

Regarding the protein fraction which is precipitated in the half-saturated magnesium sulphate solution I have not tried to find out to what degree it corrensponds to any of the typical protein fractions. Judging from the figures obtained it seems fairly well to correspond to the amount of fibrinogen. In the table following below I call the fractions in question the saturation fraction and the half-saturation fraction. The figures give the percentages in the plasma of the different fractions. As vill be seen two determinations were carried out for each fraction. The result of the determination of total protein (mean values of double determinations) is set forth above, see p. 120.

The plasma of each of the 18 blood tests was further investigated in another respect. I conceived, namely, the possibility, that not only the easily precipitated protein fractions were increased in amount in the rapidly settling blood, but that the plasma might also distinguish itself by the presence of protein with lower precipitation boundary than that of normal blood. The test was performed in the following manner.

To 2 ccm. of plasma were added 5 ccm. of distilled water. From a burette, supplied with graduations to 0.1 ccm., was added a saturated magnesium sulphate solution by drops at equal intervals, about 12 drops a minute, during energetic stirring. The amount of salt solution, which was needed to produce the first trace of fine flaky precipitation was ascertained. The following 5 experiments show the amount of salt solution employed by testing one and the same horse plasma in this way

	Ccm.
1)	4.5
2)	4.6
3)	4.55
4)	4.55
5)	4.5

In the table given below the values obtained in the human plasma are to be found under the designation of first precipitation boundary. The values are here given as the percentage, which the added salt solution constituted of the whole test, when the reaction had taken place.

	Stability-reaction.	Saturation fraction.		Half-saturation fraction		First precipation boundary %.
1) Healthy man	1	1·69	1.57	0.22	0.19	43.6
2) › ›	1	1.85	1.80	0.29	—	43.3
3) › ›	2	1.73	—	0.42	0.38	1.7
4) › ›	2	2.33	2.28	0.23	0.24	42.2
5) › ›	4	2.16	2.31	0.26	0.34	41.4
6) › woman	10	2.13	2.04	0.26	0.27	41.7
7) Man. Bronchitis	12	2.49	2.58	0.19	0.26	41.4
8) Woman. Angina	21	2.55	2.48	0.46	0.51	39.7
9) Man. Furunculosis	25	2.72	2.67	0.44	0.37	39.7
10) Healthy pregnant	39	3.03	2.86	0.47	0.34	40.2
11) Pregnant. Albuminuria	52	2.47	2.35	0.91	0.67	39.1
12) Healthy pregnant	59	2.69	2.70	0.58	0.56	7.2
13) › ›	74	3.12	3.32	0.71	0.64	36.4
14) › › (Duplex)	85	2.96	2.91	0.52	0.49	37.2
15) Pregnant. Syphilis	85	3.54	3.58	0.90	1.05	38.7
16) Healthy pregnant	90	3.18	3.40	0.72	0.68	35.2
17) Pregnant. Albuminuria	93	2.67	2.85	0.76	—	36.1
18) › Pyelocystitis	98	3.08	3.02	0.78	—	36.9

The result is graphically reproduced in the adjoining diagrams. fig. 17 shows the first precipitation boundary (ordinates — sinking of the corpuscles in mm. per hour; abscissæ— first præcipi-

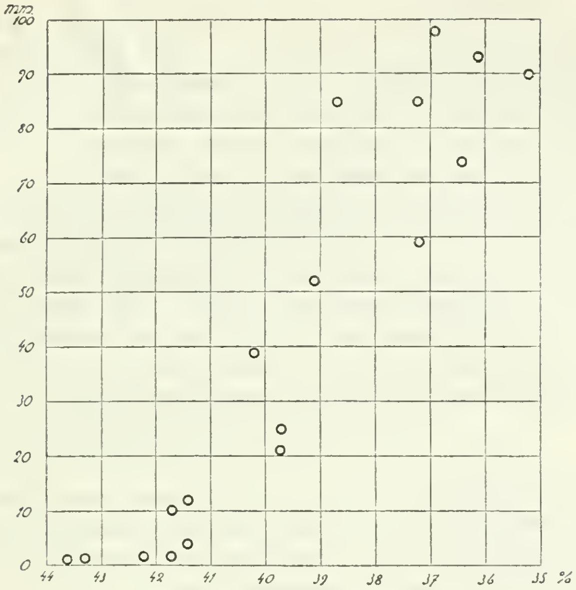

mm
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35 %

Fig. 17.

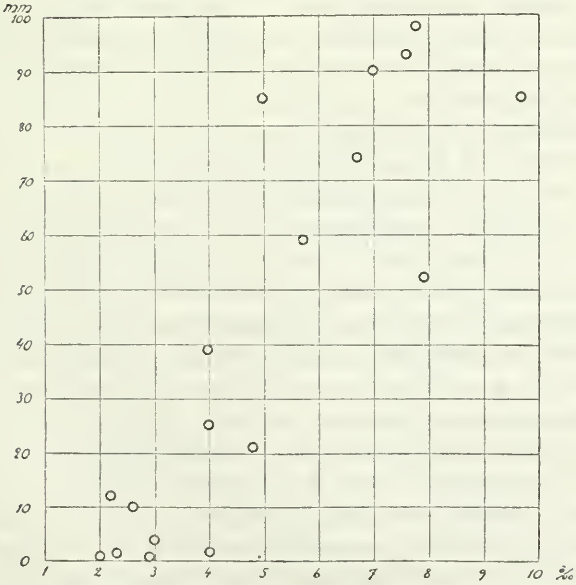

mm
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10 ‰

Fig. 18.

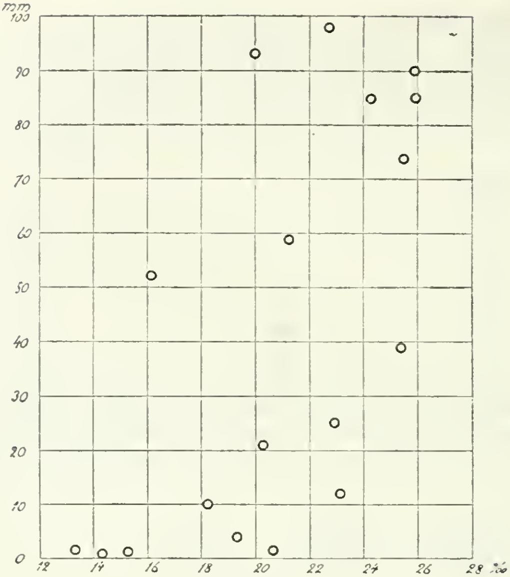


Fig. 19.

tation boundary per cent) fig. 18 the mean-values of the half-saturation fraction (Abscissæ — protein per mille) and fig. 19 the mean values of the saturation fraction decreased by the former fraction (Abscissæ — protein per mille). The two last diagrams represent thus at least to a certain degree the percentages of fibrinogen and serum globulin respectively.

The result of this investigation must be considered to answer fairly well to the expectations. The best agreement is found between the sinking velocity and the first precipitation boundary, the last-named lying lower with increasing sinking velocity. Also between the amount of »fibrinogen» and the sinking velocity there exists an undeniable correspondence. Finally we may conclude that as a rule the plasma of the rapidly settling blood has an increased amount of »serum globulin», although the agreement between these two phenomena is considerably less well pronounced. Especially it may be remarked that case 11 (stability-reaction 52) which has a high sinking value and a comparatively small »serum globulin» amount is characterized by a comparatively great amount of »fibrinogen», and that case 15 (stability-reaction 85) distinguishes itself at the same time by the greatest amount of »fibrinogen» observed and by the first precipitation boundary lying comparatively high.

The so-called serum globulin values obtained in this series of investigation are in no case high, compared with those which are obtained in diseases by other investigators and by means of other methods. The explanation of this fact may to a certain degree be that the method here employed has given lower values. But the more important cause is certainly that the pathological cases, which are represented in my series, were not severe.

To get a sure idea, whether the serum globulin is increased during pregnancy, it should have been necessary to carry out the determinations in more cases of non-pregnant women. The only case of this category shows, however, a lower serum globulin amount than the 5 healthy pregnant women.

The results of the experimental work, set forth in the previous pages and combined with the statements of the literature, have given rise to the following explanation of the increased agglutination or rouleaux formation in human blood during pregnancy and diseases. The chief cause of this phenomenon is an increase in amount of the easily precipitated protein fractions, the serum globulin or the fibrinogen or both. Another change which probably acts in the same direction is the appearance of protein fractions which are precipitable by lower salt concentration than those existing in the normal blood. All these changes occur as we have seen as a rule coincidently and are probably of related nature. It seems appropriate to introduce one term for the alterated properties of the plasma, either one or all of the above mentioned changes have taken place, for which purpose I propose *globulin increase.*

As easily is understood the globulin increase, in the sense of the word here employed, embraces not only a quantitative but also a qualitative change of the plasma. Consequently the degree of the globulin increase cannot be expressed by a single figure. It is obvious that we never can expect to obtain in such a series of investigations as the above an absolute parallelism between the changes of the plasma and the sinking velocity of the corpuscles, firstly because a high fibrinogen amount, for instance, may be counteracted with respect to the agglutination capacity of the plasma by the amount of serum globulin being small, and secondly because it is very probable that different fractions *within* the here treated chief fractions may differ in agglutinative intensity and differ in amount in different cases. Besides, it is of course necessary to take the corpuscle number into account, the importance of which I overlooked when carrying out the mentioned series.

As far as I can see only one other interpretation of the above given facts is possible. It might be imagined that plasma contained an agglutinin, which was characterized by high intensity and which would consequently be active in very small quantities. This hypothetic agglutinin, in these respects resembling the specific serological agglutinins, must then possess the following properties. It would on the fractioning of the plasma protein chiefly follow the fibrinogen, to a less degree be precipitated with the serum globulin and only to a very little extent be bound up with the serum albumin fraction. Furthermore, it would to a high degree be spoiled or adsorbed by the coagulum, when the fibrinogen at the coagulation is converted into fibrin. Finally, it must be considered as increasing in the blood parallelly with the globulin increase. This in itself very artificial explanation must, as far as I can see, be excluded on account of the fact mentioned below that several other emulsoids, as for instance gelatin, which in their general colloidal state resemble the globulins of the plasma but which can hardly be considered to contain special agglutinins, produce agglutination of quite the same appearance as that which is produced by the plasma.

Other facts, which undoubtedly confirm the interpretation, here embraced, will be set forth in the last part of this work. I may remark here, that heating the serum or plasma at higher temperatures (48°—60°) increases their rouleaux-forming power,[1] which would hardly be the case if the normal agglutination capacity was due to an agglutinin, related to the specific serological ones, which are thermo-labile. On the other hand we shall see that the heat treatment in question gives rise to an increase of the globulin fraction at the expense of the serum albumin fraction.

In the following section I will try to give further support for my opinion that it is the properties of the large protein fractions themselves, upon which the degree of their agglutinating capacity depends.

---

[1] LINZENMEYER (see below), who on this point has a comprehension of the matter opposite to my own, has only measured the sinking velocity of the corpuscles and not taken into account that the heating at these high temperatures increases the viscosity of the serum to such a high degree that the corpuscles sink more slowly *in spite* of greater agglutination.

C. The rouleaux formation as physico-chemical phenomenon.

The interface between the particles of a suspension and the fluid is the seat of physical phenomena, which to a great extent determine the properties of the suspension.

Every surface of contact of one substance with another substance of a different degree of molecular force tends to diminish on account of the presence of the surface tension. If two particles in a suspension come close enough to each other the interfaces between each one of them and the fluid will join to a continous interface. This interface tends also to diminish and thus to press the particles together.

The interface between two substances is, furthermore, as a rule the seat of electric forces. On each side of the interface there exist electric charges, which are equally great but of different signs, thus balancing each other. With respect to suspensions the existence of an electric »double layer» is most easily proved by the fact that the particles migrate, when an electric current is passed through the suspension. If the particles are carried towards the anode they are the seat of a negative charge, if the motion goes towards the cathode they are the seat of a positive charge.

Whilst the surface tension represents the attraction forces between the particles of the suspension, the existence of an electric charge acts in direction of repulsion between them. This effect is brought about in two ways, partly directly on account of the fact that bodies charged with the same kind of electricity mutually repel each other, and partly indirectly, on account of the fact that the electric charge of a surface tends to increase it, consequently acts in opposition to the surface tension. The last named part of the effect is easily understood, if we consider that all the elements of the surface being charged with the same kind of electricity must tend to repel each other. The chief proofs of the importance of the electric charge for the stability of suspensions are the two facts that as a rule the particles of all stabile suspensions are electrically charged, i. e. migrate in an electric field and that instability is produced by all means which reduce the charge.

There is, however, a third circumstance which is of influence upon the stability of disperse systems. There are several facts which lead to the supposition, that the particles of a hydrosol are surrounded with a layer of chiefly adsorbed water, which prevents the aggregation of the particles or makes it more difficult. Principally on account of the great differences in viscosity of different colloids, this water binding capacity of their particles is considered to be of a very different degree. The hydration is little pronounced in the typical suspensoids, as for instance in an colloidal gold solution, which has almost the same viscosity as water, whilst one of the most characteristic properties of the emulsoids, namely their great viscosity, is explained by the great capacity of their particles for binding water. The differences in this respect is considered to be the chief cause of the instability of the firstnamed class of colloids and of the comparatively great stability of the lastnamed one.

As there was found to exist an influence of the electric charge upon the effect of the surface tension, so there exists also in all probability a connection between electric charge and hydration of the particles. It has been shown that electrolytes which reduce the charge of the particles in a colloidal silver solution also reduce its viscosity[1] and PAULI[2] regards the fact, that protein solutions, in which the particles are charged, are more viscous than solutions, in which the particles are non-charged, as depending upon the charged particles being more hydrated.

All the phenomena of the interfaces are thus closely connected in their action upon the stability of suspensions. That they must all be taken into account in discussing the suspension-stability of the blood appears from the following facts.

If we more particularly study the process of the rouleaux formation in a drop of blood, we may make the following observations. When two previously solitary corpuscles (or one solitary corpuscle and an already formed rouleau) come into contact with their broadsides they are not simply kept together in this position. We get the impression that they are *pressed* together. But if the first point of contact is situated at the edge of the one or both corpuscles, which also very often happens, the corpuscles instantly perform a quick motion, the one gliding up against the other, broadside against broadside. The motion does not stop until the edges of the corpuscles are on the same plane of an imaginary cylinder.

---

[1] As to the importance of »Flüssigkeitshüllen» for the stability of colloids see above all ZSIGMONDY. Kolloidchemie. Leipzig 1920, pp. 99—100.

[2] PAULI. Kolloidchemie der Eiweisskörper. Dresden nnd Leipzig. 1920.

If the ready-built rouleau is stretched by fluid currents, the different corpuscles glide against each other until they are only connected at their edges. It the same moment as the stretching force ceases, the rouleau quickly recovers its former length and appearance through the corpuscles gliding up against each other.

These observations, which have been partly described by HEIDENHAIN[1], cannot — as this author also concludes — be explained without the presumption of a force which tends to diminish the interface between the corpuscles and the plasma, i. e. they prove the existence of the surface tension in the disperse system which the blood forms. In the last mentioned experiment by stretching the rouleaux — especially in blood of reduced stability — we get the impression that the surface tension is a really important force. (By the way it may be pointed out that the rouleaux formation in itself proves that this kind of agglutination cannot depend on the corpuscles being sticky — an explanation which has played a great rôle in the agglutination theories. If stickiness gave rise to the kind of agglutination here in question, the corpuscles would remain in the position of their first contact and we should not obtain the regular construction of the aggregates.)

That the electric charge of the corpuscles must be taken into account with regard to the stability of their suspensions is proved by the fact that the corpuscles migrate in an electric field. As this migration in plasma or serum takes place towards the anode we may conclude that the corpuscles in their native medium are charged with negative electricity (HÖBER[2], MANGIN and HENRI[3]).

That, finally, the hydration of the corpuscle surface is of importance for the problem, we must conclude from the fact that the surface layer of the corpuscles consists of emulsoids (lipoids or proteins). A circumstance which speaks in favour of regarding the corpuscles as surrounded with an adsorbed water layer is that they increase the viscosity of the blood to a very high degree.

As well-known, agglutination of the red corpuscles is produced by several means. To these means belong acids, most of the salts of heavy metals and rare earths, several inorganic colloids as ferric hydrate in colloidal solution, certain phytalbumoses as abrin and ricin. As a special group of hemagglutinating substances we may place several emulsoids. To this group belong as we have seen from the previous pages serum globulin, and fibrinogen, furthermore gelatin, agar, acasia, gummi arabicum, mucin, the sodium salt of casein and nucleic acid. The agglutinating effect of some of these viscous substances was already known to the old hematologists as NASSE and JONES (see Part 1 of this paper) and have been verified by later researchers.[1] As an example from my own investigations I give the sinking values of corpuscles suspended in neutral sodium casein solutions.

---

[1] HEIDENHAIN, loc. cit.

[2] HÖBER. Resorption und Kataphorese. Pflügers Arch. Vol. 101, p. 607, 1904.

[3] MANGIN et HENRI. Étude du phénoméne d'agglutination. Compt. rend. soc. de biol. Paris. Vol. 56, p. 866. 1904.

4.16 % casein solution was prepared from cow milk through precipitation with acetum and dissolving of the precipitate by addition of sodium hydrate to neutral reaction. NaCl in substance was thereafter added to 0.9 %. The casein solution was mixed with a 0.9 % NaCl-solution in the following proportions. To 5 ccm. of the different mixtures were added 3 ccm. of washed horse corpuscles. The sinking was measured after 10 mins.

Salt solution.	Casein solution.	mm.
10	0	0
9	1	0
8	2	1
7	3	5
6	4	8
5	5	19
4	6	35
3	7	48
2	8	63
1	9	75
0	10	85

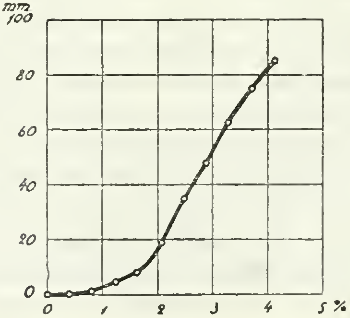


Fig. 20.

---

[1] WEIDENREICH, loc. cit. LINZENMEYER. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Pflügers Arch. I Mitt. Vol. 181, p. 169, 1920. II Mitt. Vol. 186, p. 272. 1921. See further p. 174 of this paper.

See fig. 20, where the percentages of the different casein solutions are represented by the abscissae.

We may on account of the above mentioned figures conclude that the agglutinating effect of a sodium casein solution is very great. It may be compared with the agglutinating effect of a fibrinogen solution. Also gelatin gives very strong agglutination even in comparatively weak concentrations.

We do not know very much about the way in which the substances mentioned give rise to agglutination, and we cannot, of course, presume that the changes of the interface phenomena, which give rise to agglutination, are produced in the same way by all of them.

As to the agglutination by acids and several salts, the explanation seems to be easiest. I will relate an experiment by MINES[1] (quoted in BAYLISS' Principles of general Physiology). MINES found that the corpuscles of Scyllium are agglutinated by cerium chloride in a concentration of 0,0008 molar, but remain suspended in a concentration of 0.08 molar. Testing the migration of the corpuscles in an electric field he found, furthermore, that the corpuscles have a negative charge in the pure NaCl-solution but a positive charge in the stronger of the above mentioned cerium chloride solutions. His explanation of the agglutination in the weaker cerium chloride solution is that here some corpuscles remain electro-negative but others become positive. The particles thus charged with different kinds of electricity will unite to aggregates. As far as I can see it is not necessary to presume different charges. Reduction of the negative charge existing in pure NaCl-solution to a certain degree, must in itself be considered as sufficient cause of aggregations, as by this not only the repulsion force is diminished, but also the attraction force, the surface tension, becomes increased. I have confirmed MINES's result with respect to a related salt inasmuch as lanthan nitrate in weak solutions reduces the electric charge and produces agglutination of human corpuscles. The reversion of the negative electric charge of the corpuscles by the salts here in question is, according to MINES, depending on adsorption to the surface layer of the positive trivalent La-ions.

We may presume that the agglutination which is produced by acids takes place in an analogous way i. e. through adsorption of the positive H-ions.

---

[1] MINES. Der Einfluss gewisser Ionen auf die elektrische Ladung von Oberflächen und ihre Beziehung zu einigen Problemen der Kolloidchemie und Biologie. Kolloidchem. Beih. Vol. 3, p. 191. 1911—12.

It must here be pointed out that the salts and acids mentioned give rise to aggregates of quite another appearance than the rouleaux. If we study the red corpuscles microscopically in the usual way between slide and cover glass, it appears that these cells differ in form when suspended in different fluids. The first observation of this kind was made by Hamburger,[1] who found that if the red corpuscles are transferred from serum or plasma to an isotonic NaCl-solution, they lose their disc form and become spherical. The real state of affairs is however, as Brinkman and van Dam[2] have stated, that the corpuscles retain their disc form in NaCl-solution but become spherical when in this suspension fluid they come into contact with the glass. This change does not take place when the corpuscles are suspended in serum or plasma.

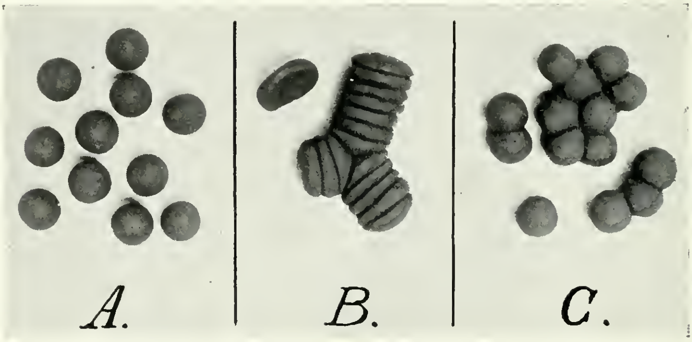


Fig. 21.

Without entering here upon the interesting explanation, which the authors give to the phenomenon, I will only point out its consequence with respect to the agglutination. Fig. 21 represents a scheme of the different types of agglutination. A shows the microscopical appearance of horse corpuscles in NaCl-solution, B the rouleaux formation on addition of plasma and C the agglutination on addition of, for instance, acid.

---

[1] Hamburger. Über die Formveränderung der rothen Blutkörperchen in Salzlösungen, Lymphe und verdünntem Blutserum. Virchow's Arch. Vol. 141, p. 230. 1895.

[2] Brinkman und von Dam. Studien zur Biochemie der Phosphatide und Sterine. II. Bioch. Zeitschr. Vol. 108, p. 52. 1920.

Before leaving the agglutination which is produced by acids it is necessary to disprove a fairly likely supposition propounded by Höber,[1] namely that the increased agglutination during pregnancy is due to the H-ion concentration of the blood being increased.

To different tests of horse serum molar sulphuric acid and molar sodium hydrate were added to amounts stated below. To 5 ccm. of each of these tests were added 2 ccm. washed corpuscles. The suspensions were well mixed and poured into sinking tubes. The sinking was measured after 18 mins.

	Molar.	mm.
H_2SO_4	0.01	35
	0.001	35
	0.0001	40
	0	35
Na OH	0.0001	35
	0.001	35
	0.01	25

Although I have not carried out determinations of the H-ion concentration, we may however take for granted, that the same in these tests is varied to a very much higher degree than is the case in the living organism, although the stability is not changed in any note-worthy degree, as will be seen from the figures.[2]

If we now pass to our special theme, the agglutination, which is produced by plasma and its different protein fractions, it seems first and foremost very probable that the aggregation in point of principle is brought about in the same way as by the other above mentioned emulsoids. Also the appearance of the aggregates, which takes place, for instance, in a gelatin solution, is quite the same as in plasma i. e. we have typical rouleaux. May we now draw the conclusion that the agglutination produced by the emulsoids also takes place through adsorption of positive ions in the same way as we have found probable in the experiments of Mines, in other words, that it is a process analogous to the coagulation of a negative inorganic colloid?

Firstly it may be remarked that we here meet with facts which are quite opposite to the experience of the inorganic colloid chemistry and which indicate that the agglutinating effect of emulsoids upon corpuscles is a more complicated phenomenon.

---

[1] Höber: Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Münch. med. Wochenschr. Nr. 33. 1918.

[2] Wiltshire (An investigation into the cause of rouleaux formation by human red blood corpuscles. Journ. of pathol. and bacteriol. Vol. 17, p. 282, 1912—13.) has earlier pointed out, that the relative acidity and alkalinity of a rouleaux-forming fluid has very little to do with its action in this respect.

As well-known, emulsoids *increase* the stability of metal colloidal solutions. For instance gelatin and besides serum and plasma *protect* the particles from the aggregating influence of electrolytes.

Also with respect to the lastnamed influence hemagglutination stands in sharp opposition to the aggregation of metal colloidal solutions. We have already seen that a maximum of stability exists in such a strong electrolyte solution as a 0,9 % NaCl-solution. Furthermore, it may be proved that addition of common salt reduces the sinking velocity and — as inspection shows — reduces the agglutination.

To 4 tests of defribrinated horse blood each consisting of 5 ccm. were added solid NaCl in amounts stated below. The tests were well shaken. The sinking was measured in mm. after the following periods of time.

Gram.	15 mins.	30 mins.
1) 0.000	75	100
2) 0.025	3	9
3) 0.050	2	5
4) 0.075	0	1

The aggregating and the disaggregating effect obtained by addition of gelatin and common salt respectively to blood will be further demonstrated by some experiments mentioned in another connection. (See p. 181.)

Furthermore it is difficult to conceive why the adsorption of positive ions to the surface layer should be greater in a serum albumen solution than in a fibrinogen solution.

The agglutinating effect of the emulsoids seems to be connected in some way with their general colloidal state. I will call to mind that the different proteins of the plasma not only differ with regard to their agglutinating capacity but also with regard to other properties, which are considered as expressions of differences in their general physico-chemical character.

Firstly there seems to exist a pronounced parallelism between the salt concentration which is needed to precipitate the different protein substances of the plasma and their agglutinating capacity. This is without discussion evident from a previous part of this chapter.

Secondly, the above propounded results of the viscosity determination have shown that the different proteins are very unequal with respect to this property, which is considered as especially characteristic of the emulsoid state. That the serum globulin is more viscous than the serum albumin, must, moreover, be considered as established by the comprehensive researches by Rohrer,[1] who even on this fact has based a method of determining the percentages of each one of these proteins in serum. The exceedingly high viscosity of fibrinogen solutions is well-known to every one who has been occupied with their preparation. On account of the fact that the viscosity of the plasma must depend to a very high degree on its amount of fibrinogen and serum globulin we must expect to find reduced suspension stability of the blood in all cases where the viscosity of its plasma is great. As we already have seen this was also, broadly speaking, the case. It is clear that no complete parallelism may be expected on account of the fact that also the amount of total protein is of influence. An increase of the serum albumin increases the viscosity of the plasma to a higher degree than its agglutinating capacity. For instance the two last cases of the series (p. 97) have given high sinking figures although the viscosity is comparatively small. The cause is very probably this that the amount of serum albumin is reduced in both cases (Cp. the values p. 120 and p. 140).

If in the third place we remember that other highly agglutinating emulsoids as gelatin and casein are very viscous and if above all we consider a result, propounded in the last part of this paper, namely, that heat treatment of serum at higher temperatures increases the viscosity as well as the agglutinating capacity parallely, it is evident that there exists a certain relationship between these two properties of emulsoids.

As has already earlier been noted, the viscosity may be considered as an expression of the water binding capacity of the emulsoids. We have thus reason to suppose that the agglutination of these substances is produced thereby, that they reduce the water layer with which the corpuscles are surrounded.

As there exists a relationship between hydration and electric charge, it seems probable that this attempt at explanation may be brought into connection with results, which have been set forth by me in an earlier publication[2] and also with some results published by LINZENMEYER.[1] My own experiments showed that the corpuscles of a pregnant woman, which — as we have seen — are somewhat more agglutinable than normal corpuscles, become positively charged by a weaker concentration of lanthan nitrate than that demanded for normal corpuscles. LINZENMEYER has stated that the corpuscles in a fibrinogen solution become positively charged by addition of less lanthan salt than when they are suspended in a pure NaCl-solution. Continued work with the method employed in these investigations has, however, convinced me that it is affected with great sources of error. I must point out that the conclusions, which I have drawn in the paper mentioned, are not at the present time reliable.

---

[1] Rohrer, loc. cit.

[2] Fåhræus. Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Biochem. Zeitschr. Vol. 89, p. 355. 1918.

There are facts, however, which do not agree with the hypothesis that the viscosity of the suspension fluid is the only factor, which determines the stability of corpuscles suspensions. It will thus be shown in the last part of this paper, that the agglutinating capacity of serum and plasma is reduced to a very high degree by heating them at temperatures between 30° and 48° without their viscosity being changed.

A difficulty with regard to the agglutinating effect of the emulsoids is the following. One of the most typical properties of these substances is their action of reducing the surface tension of water against air. We must assume that they act in the same direction with respect to the surface tension in the interface between the corpuscles and the suspension fluid, although, as we have seen, this force seems to be increased. HEIDENHAIN,[2] who in his attempt at explanation of the rouleaux formation, only took the surface tension into account, considered consequently that the removing of the colloids from the plasma ought to increase the rouleaux formation. His mistake in this respect has earlier been pointed out by WEIDENREICH.[3] As far as I can see we must conclude that the impression of an increased mechanical surface tension is due to the factors which counteract the aggregation, namely, hydrate layer and electric charge, being reduced.

In this connection attention may be called to the earlier treated fact, that the degree of agglutination is a very well defined property of the blood. The aggregates increase only to a certain size, which is to say that the surface between the corpuscles and the plasma is diminished only to a certain extent, which is distinctive for each blood test. This fact has a complete analogy in the aggregation in inorganic suspensions[1] and must depend thereupon, that an *equilibrium* between aggregating and disaggregating forces is obtained, when the agglutination has proceeded to a certain limit.

---

[1] LINZENMEYER, loc. cit.

[2] HEIDENHAIN, loc. cit.

[3] WEIDENREICH. Über die Form der Säugererythrocyten und die formbestimmenden Ursachen. Folia hæmatol. Vol. 2, p. 95. 1905.

Although we must admit that the agglutination mechanism of the proteins is very far from being clear, we must on the other hand concede that many facts speak in favour of the theory that their agglutinating capacity is connected with their general colloidal state, and that consequently the suspension-stability of the blood is dependent upon variations in the colloidal state of the plasma, which also appear through different amounts of the different protein fractions, when the complex unit is broken up by addition of neutral salts.

Bearing in mind the lability of the colloidal state of emulsoids we may as a consequence hereof draw the conclusion that a multitude of secondary factors may be of influence. One of these factors (which perhaps also may be of primary nature) is probably the percentage of electrolytes in the plasma. We have seen that addition of small amounts of common salt increases the stability. It is then very probable that a reduction of the salt percentage acts in the opposite direction. As of secondary nature I am most inclined to explain the interesting results obtained by KÜRTEN,[2] which show that the addition of lecithin to blood increases the stability and that, on the contrary, addition of cholesterin reduces it. The author has certainly overestimated the part which these substances play with respect to the stability of the blood. On account of the experiments propounded, it is evident that the effect of these substances is very far from being so great as the effect of the different protein fractions. To prove the primary influence of any substance upon the agglutination of the corpuscles it is, moreover, necessary to carry out the experiments in absence of the proteins i. e. in NaCl or Ringer-solution.

---

[1] See ODÉN, loc. cit.

[2] KÜRTEN. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen in ihrer Beziehung zu Cholesterin und Lecithin. Pflügers Arch. Vol. 185, p. 248. 1920.

Summary.[1]

The increased sinking velocity of the red corpuscles, which by means of the stability-reaction has been shown to exist during pregnancy and many diseases, is dependent on 1) increased agglutination of the corpuscles or on 2) decreased number of the same.

STOKES' *Law regarding the motion of particles through fluid medium may be applied to get an approximate idea of the size of the corpuscle aggregates in different cases. viz. of the degree of agglutination.*

The agglutination here in question is identical with the rouleaux formation of the red corpuscles and the increased agglutination is only an exaggeration of this normally existing phenomenon.

The degree of agglutination is chiefly dependent upon the properties of the plasma.

Solutions of the different protein fractions of the plasma differ very much in agglutinating capacity. Whilst serum albumin aggregates the corpuscles only to a very little extent, strong agglutination is produced by the globulins. Of these fibrinogen is considerably more active than serum globulin. The strongly agglutinating effect of fibrinogen is also proved by the fact that the agglutination is to a high degree reduced by defibrination of the blood.

That the agglutinating capacity really is a property of the great protein fractions themselves is strongly supported by the fact that other emulsoids as, for instance, gelatin, also produce rouleaux formation. There are reasons to suppose that different degrees of agglutinating capacity depend upon the colloidal state of these substances; there is a parallelism between the agglutinating capacity of the mentioned protein fractions and their precipitation by neutral salts inasmuch as the easiest precipitated ones act most agglutinating; furthermore, there seems to exist a connection between the last named property and the degree of viscosity. Besides attention is called to the fact, that heating of serum or plasma at higher temperatures (48°—60°, see summary, chapter VIII) increases their agglutinating capacity. This circumstance speaks strongly in disfavour of another possible explanation, namely, that the normal rouleaux

---

[1] I must call attention to the fact that the chief results, mentioned in this chapter, were published in a communication at the Congress of Deutsche Physiologische Gesellschaft in Hamburg 26—28 May, 1920, before the last publication of LINZENMEYER (HÖBER).

formation or the exaggeration of this phenomenon should depend on the existence or the appearance of an agglutinin, resembling the specific serological ones.

During those conditions, in which the agglutination is increased either the serum globulin or the fibrinogen or both these substances are increased in amount. Besides it has been shown that the plasma of the rapidly settling blood distinguishes itself thereby that the first trace of protein precipitation is produced by addition of less neutral salt that that demanded for plasma of normal blood.

All these changes of the plasma seem to a certain degree to be coincident and may be regarded as expressions for an alteration of the colloidal state of the plasma, for which I use the term globulin increase.

Chiefly on account of the mentioned facts the conclusions is drawn that the globulin increase is the most important cause to the increased rouleaux formation and to the increased sinking velocity of the red corpuscles, viz. to the reduction of the suspension-stability of the blood.

(A method is described by means of which different protein fractions may be quantitatively determined in minute amounts of plasma.)

The Suspension-stability of the Blood.

By

ROBIN FÅHRÆUS.

Part III.

CHAPTER VI.

The reduction of the suspension-stability of the blood from some physiological and pathological points of view, especially with regard to the origin of thrombi.

It has been shown in the previous chapter that the reduction of the suspension-stability of the blood is secondary in relation to that plasma change, which is characterized by an increase of the easily precipitated protein fractions, and which, for the sake of brevity, has been called *globulin increase.* The answer to the question of what the reduced suspension-stability of the blood ultimately signifies, biologically speaking, coincides, therefore, whith the answer to the question of the biological signification of the globulin increase. We know but very little about this at the present time. Two possibilities may be conceived. According to the one alternative, the plasma change should be regarded as a detriment to the organism, i. e. as a pathological derangement of the normal constituency of the blood; according to the other alternative, it might express, on the contrary, a protective measure on the part of the organism against injurious processes. The globulin increase, in other words, might represent or constitute one phase of a protective reaction of the same kind as, or, eventually, identical with some particular one of the numerous protective reactions which the research of the last few decades has shown to take place in the blood.

Certain circumstances speak for the last interpretation being the right one. If we start with the supposition that the globulin increase during pregnancy and in diseases plays, in point of principle, the same rôle, then the presence of this change in the blood during the first-named of these conditions speaks, of course, most decidedly against interpreting it as a pathological derangement. The characteristic blood change of pregnancy is no more pathologic than is pregnancy itself. If the puerperium is included, then the globulin increase is constant for nearly a year without the woman exhibiting any sickly changes.

We are thus thrown back upon the alternative, according to which the globulin increase should be an expression for a protective reaction. The physiological character of pregnancy does not exclude the possibility that the developing foetus will expose the woman's organism to injurious influences, although these are continually neutralized during normal pregnancy. Of late this presumption is fairly generally embraced. It forms the theoretical foundation of ABDERHALDEN's gravidity reaction and plays an important role in the modern conception of the so-called toxicosis of gravidity. The theory of the egg as a source of toxin for the mother is not for certain proved, but is in my opinion strongly supported by the fact that pregnancy produces the same change in the blood as do many pathological conditions.

A positive reason for supposing the globulin increase to be a protective reaction, or a phase thereof, may possibly be found in its presence during diseases. One of the most important protective reactions hitherto known, is the formation of antitoxin. It is regarded as well-established that the antitoxin is bound to some one of the globulin groups of the serum. In whatever way one imagines this linkage, it seems plausible that the formation of antibodies and the synchronous increase of at least the serum globulin are processes causally related to each other.

In this chapter, however, I will only try to illustrate some points of the physiological and pathological importance of that particular consequence of the globulin increase which constitutes the chief theme of the present research, namely, the reduction of the suspension-stability of the blood. A priori it appears probable that this apparently great and very usual blood change must be a change with important physiological and pathological consequences. There are several sides of this question, of which I shall here discuss only that which enters the field of this paper, whether the *aggregation* of the red corpuscles in itself is of any biological importance. The qualification for this being the case is that the aggregation — at least under certain conditions — is an intravital phenomen. Of course the opposite might also be imagined to be the case, namely, that the rouleaux formation only occurred in the emptied blood by reason of certain outside influences, and that this process in such respect constituted an analogy to the coagulation of the blood.

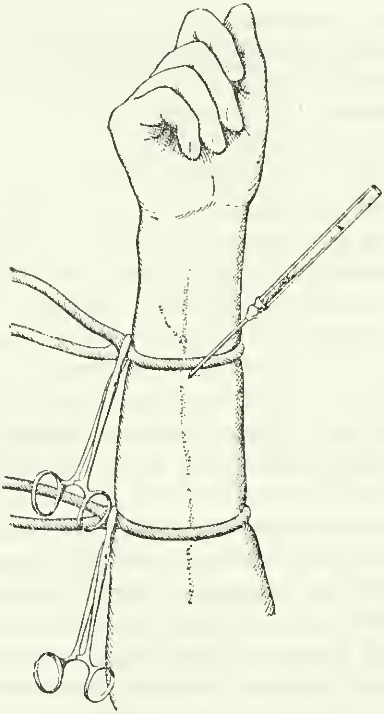


Fig. 22.

However, I have convinced myself in several ways that the agglutination as well as the phenomenon dependent on it, the increased sinking speed of the corpuscles, can be demonstrated in the living organism.

The proof of the intravital variations in the sinking speed of the corpuscles is the following. A piece of a superficially situated skin vein about 10 cm. long is chosen on a forearm. A rubber tube is placed centrally and peripherally of the vein section so tightly that the circulation in it is stopped. The forearm is thereafter held so that the vein section assumes a vertical position for a period of 15 mins., for instance. After the lapse of this time the vein is punctured close beneath the upper rubber tube by means of a puncture needle to which a glass tube is attached. By pressure on the vein its contents are transmitted to the glass tube. An ordinary, small puncture syringe can also be used. If this experiment be carried out on a parturient, pregnant woman, the first part of the fluid consists only of *plasma,* while on a healthy, not pregnant woman or a healthy man it consists of *blood.* See fig. 22.

This experiments proves that the corpuscles sink with different speed in the blood vessels, as soon as the blood is brought to a standstill. It may be added that this phenomenon intimates its presence, even without puncture, for in the case of a pregnant woman the upper part of the vein section gradually loses more and more the blue colour characteristic for the skin veins. Of course the increased sinking speed intra vitam must have the same basis of explanation as that appearing in the in vitro experiment; i. e. it must depend on agglutination of the corpuscles. Moreover, if in such an experiment upon a pregnant woman the contents of the vein be sufficiently carefully transmitted to the glass tube or the syringe, we can observe with the naked eye that the first reddish blood, which comes out after the clear plasma, contains red granules — corpuscle aggregates.

The appearance of the hemagglutination in the blood within the organism can also be studied directly in the blood vessel intact, firstly in the retina by means of the ophtalmoscope and secondly in the capillaries by means of the microscope. The first-named of these researches has been performed on my proposal by the ophtalmologist Ploman of Stockholm.[1]

Ploman has in numerous cases compared the appearance of the blood in the retinal blood vessels with the result of the stability reaction, which was carried out in each case in the same way as I have formerly described in this work. With free blood flow no difference is seen in the appearance of the retinal blood vessel in different people. It proved to be necessary to diminish the speed of the blood flow, which was achieved by compression on the eye ball by pressing a finger against the same in the outer corner of the eye. With relatively slight compression the diastolic blood pressure is overcome and one sees, as a consequence hereof, that the retinal arteries pulsate. By stronger pressure the flow of the blood is prevented also at systole, which is intimated by the cessation of the above mentioned pulsations. Moreover, the width of the retinal veins is diminished and the papilla pales. Although the circulation, in the usual sense of the word, is stopped, one does not achieve a complete standstill of the blood, at least not in the larger blood vessels. On account of differences in pressure within various parts of the branches of the blood vessels, there generally continue considerable currents, which in the arteries can even flow in a direction towards the heart.

---

[1] Ploman. Oftalmoskopiskt påvisande av variationerna i blodkroppssuspensionens stabilitet. Hygiea, vol. 82. 1920, p. 363. Or Démonstration ophtalmoscopique des variations de stabilité dans la suspension des globules rouges. Annales d'Oculistique. Vol. 157. 1920.

The blood vessels of the retina, or rather their contents now exhibit a very different appearance in different cases.

In a few cases no change at all takes place after the disappearing of the arterial pulse, not even after lengthy observation. In other cases there appears a fine notching of the contours of the blood-vessels, and one sees that the blood moves in the vessels with greater or lesser speed. It looks like flowing red sand. In other cases again, this fine granulation becomes coarser, after a longer or shorter period of observation, which in turn sometimes leads to a complete resolution of the blood column into relatively coarse lumps divided by light intervals. It is highly characteristic for these most pronounced changes that they appear, at times, almost immediately after the suppression of the arterial pulse.

The clustering is seen either in certain blood vessels only, or also in nearly all, and when it is distinct, it can be observed far out into the retinal field. The reason that the clustering turns out to be different in one and the same eye in different branches of the blood vessels depends chiefly on the variable speed of the blood flow. The blood stands still in some vessels; here the clustering is greatest and appears most quickly. In other vessels it runs with varying speed; the greater this is, the more finely granulated will the appearance of the blood-flow be. The standstill seems to take place chiefly in the very narrow branches, which then present an appearance as of fine threads supplied with small knots. It is probable that the walls of the vessels are pressed together around the clusters of corpuscles, whereby the currents are hindered. By variations in the pressure exercised, one can directly convince oneself of the influence of the speed of the blood current on the clustering. When the pressure is relieved so that the arterial pulse beats through, then the granulation generally disappears. In certain cases, where there has previously been a very strongly pronounced clustering, there remains a certain fine granulation, even after the arterial pulse has returned and the blood flow already has a considerable speed.

PLOMAN is surprised that the peculiar and striking picture which the breaking up of the blood column produces in more pronounced cases is not more generally observed and known, and considers that this may be explained by the fact that the study of the pulse phenomenon in the retinal blood vessels has been generally carried out on healthy persons. He has found but one comment on this in the ophthalmoscopic literature, namely, by REIMAR of Zürich from 1899.[1] REIMAR found, even as PLOMAN, that the blood from the retinal vessels on compression of the eye-ball exhibited different degrees of clustering. This was especially excessive in cases of anæmia, which he regarded as depending on an increase in the agglutinative capacity of the corpuscles in this condition.

What is particularly interesting in PLOMAN's work is, however, the fact that, in addition to pointing out a forgotten factor, he succeeded in treating the phenomenon systematically and compared the ophthalmoscopic picture with the stability, reaction. The difficulty lay in finding a basis of classification for the phenomenon in the retinal vessels. After my researches it might have been most natural to arrange the cases according to the size of the aggregates, but this proved to be impossible to carry out. Extremes are certainly easy to differentiate, but insurmountable difficulties were met with in assigning objective limits for the countless transitions, varying from a finely granulated sandiness in the blood column to big lumps taking up the whole width of the large blood vessels. There was, however, another characteristic of the phenomenon, already hinted at, which permitted a quantitative gradation, namely, the time which elapsed from the cessation of the circulation until the first trace of agglutination appeared. Even in his first experiment it seemed to PLOMAN as if there should be a constitutional connection between the duration of this time and the force with which the agglutination made its appearance. (Cp. p. 103.)

---

[1] REIMAR. Die sogenannte Embolia der Arteria centralis Retinae und ihrer Äste. Archiv f. Augenheilkunde· Vol. 38, p. 291, 1899.

In those cases where this only asserted itself by a fine notching of the contours of the blood column, one was obliged to compress the eye-ball for many seconds before this change took place whilst, as before said, the strong agglutination appeared almost immediately after pressure had been exerted. Furthermore, as the time for the appearance of the phenomenon in several experiments upon one case was shown to be fairly constant, Ploman decided to take the same as a ground of classification, and he consequently measured with a chronograph, or in some cases with electric registration on a rotating blackened cylinder furnished with a time-marker the number of seconds which elapsed from the time full pressure was brought to bear upon the eye-ball until the first trace of aggregation became visible.

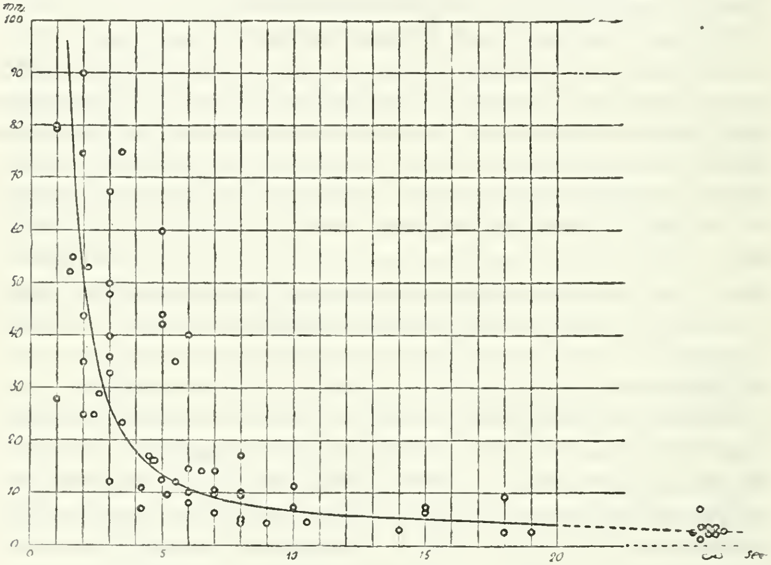


Fig. 23.

The result of 67 cases investigated has been arranged by me in the diagram fig. 23 set up according to Ploman's table. The ordinates give the result of the stability-reaction, i. e. the sinking figures in mm. per hour. The abscissæ give the time in seconds after which the first visible agglutination appeared, reckoned from the moment when the compression began. All the 9 cases in which after 20 secs. compression no agglutination was visible have been drawn in the diagram as an interminable abscissa, for experiments showed that if the phenomenon did not appear before that time, it would not appear at all (with a maximal time of observation of nearly 1 min.).

It may be gathered from a general survey that, on the whole, the agglutination makes its appearance more quickly, the greater the sinking speed of the corpuscles in vitro is shown to be. I think that this agreement is really astonishing considering the sources of error, of which the most important must be regarded as being that the currents, which remain even after the systolic blood pressure has been overcome, cannot be equally strong in every case, depending, among other things, on variations in the structure of the eye and on variations in the artificial pressure.

The diagram shows that with very slow sedimentation, up to 3 mm. per hour, the agglutination may either not be produced at all — or else does not appear until late. Nearly all these observations originate from examinations of men, a good demonstration of the fact that the highest degree of suspension-stability occurs in these.

Between 4 and 11 mm. sinking figures the periods are very variable, all the way from a negative case (no agglutination visible) down to a case, in which the agglutination appeared after $4^2/_5$ secs.

Between 12 and 17 mm's sinking-figures the agglutination has not taken place in any case later than after 10 secs., at the earliest within 3 secs. With sinking-figure over 17 mm. agglutination occurred not later than within 6 secs. after the suppression of the arterial pulse, in the majority of cases after 1—3 secs.

Ploman lastly emphasizes as a possible, practically valuable conclusion of these results that the non-appearance of the agglutination in the retinal blood vessels on compression of the eye-ball, or its very slow appearance, speaks for normal suspension-stability, and that its appearance within a period of 3 secs. or less, indicates, in all probability, a pathological reduction of the stability, when it is not a question of a woman's gestation period.[1]

---

[1] The results of Ploman have later been confirmed by a similar investigation, carried out by Elschnig (Das Auftreten körniger Strömung in den Netzhautgefässen und die Erziehlung der Senkungszahl des Blutes. Med. Klinik. Nr. 1. 1921.) The author has, moreover, earlier called attention to the agglutination in the retinal vessels of sick people.

On such an ophthalmoscopic research upon cases with strongly reduced suspension stability it is shown, as already remarked, that the aggregation is not prevented even by a fairly considerable speed in the flow of the blood. I have seen distinct agglutination with a speed in the blood-flow which, on account of the movement of the aggregates, I estimated at about 5 papilla's width a second, which, if one calculates with a papilla width of 1,5 mm. will constitute 7—8 mm. a second. However faulty such an estimation may be, yet it is beyond doubt that the blood moved much quicker than what it does in the capillaries with normal circulation. The speed of the blood-flow which is generally given for the circulation of the capillaries varies between 0,5—0,8 mm. a second. On this account it seems probable that the corpuscles in individuals, who have reduced suspension-stability, pass through at least this section of the circulation in an aggregated state.

The cutaneous capillaries can, as we know, be microscopically studied in reflected light, if the skin be smeared with oil in order to diminish the diffusion of the light from the epidermis. The most suitable capillaries for observation in the human being are the smooth row of hair-pin-like loops at the extreme edge of the middle part of the quick of the nail. If we here watch the fine view offered by the circulation in the capillaries, we obtain different pictures from persons with different suspension-stability.

In a healthy man or woman we do not notice the flow of blood until a fairly sharp picture is obtained. It appears as a stream teeming with very fine particles, which seem to be equally compactly distributed along the whole length of the visible capillary loop. In a parturient pregnant woman and still better in a pneumonic patient, it is before all much easier to see the blood flow. This is because the structure of the blood flow is coarser. The blood gives the effect of being considerably more granulated, and the granules are not so equally distributed. The blood column appears sometimes as if fractured in pieces. See fig. 24, A — the appearance of the blood flow in a capillary of a healthy man and B — of a pregnant woman with greatly reduced stability. The last described coarse structure of the blood flow is naturally produced by the corpuscles being agglutinated in the streaming blood.

I have not been able to determine by direct observation how the blood behaves in the arteries and veins. It does seem probable that a certain degree of aggregation occurs at least in the veins even at normal rapidity of the blood stream. It is at any rate quite sure that every more pronounced retardation of the same — a very usual incident in most veins — produces a less or more strong aggregation accordingly as the suspension-stability of the blood is reduced.

That which is of greatest interest from a physiological point of view is, of course, the state of the corpuscles within the capillary system where in the service of respiration they exercise their most important physiological function, the gas exchange.

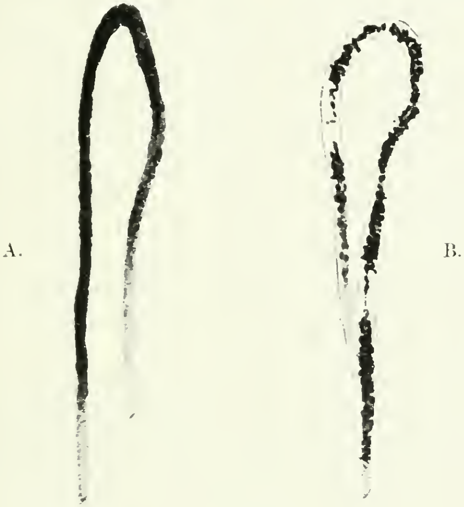


Fig. 24.

The gas exchange between the corpuscles on the one hand, and the tissues and the alveolar air on the other, takes place via the plasma. As the aggregation of the corpuscles reduces the surface between the corpuscles and the plasma we must a priori conclude that it affects the gas exchange of the corpuscles in an unfavourable manner.

Another physiological fact, which must we ascribed to the reduction of the suspension-stability of the blood, is that the hemagglutination plays a certain part in the service of stypticity. The clustering of corpuscles in the wound, or in the blood vessel leading to same, or — what is probably more important — in the threads of the fibrin network found in both these places must be considered to have a certain hemostatic effect.

How much importance should be ascribed to the hemagglutination as a styptic factor is, of course, difficult to determine. That it ought not to be quite overlooked is illustrated by the fact, proved by LOEB.[1] that the clustering of the corpuscles in certain arthropodes forms a very important protective measure against loss of blood. Further, it may be mentioned that, according to KLEMENSIEWICZ,[2] capillary bleedings come to a standstill in frogs, whose blood has been rendered non-coagulable by injection of hirudin, because the corpuscles in the capillaries deposit themselves as plugs.

In support of my own opinion that the agglutination is not quite without importance in stypticity, I may finally point out the opinion favoured by many writers, namely, that the hemostatic effect of gelatin in local as well as intravenous or subcutaneous application is explained as partly depending on the hemagglutinating property of this substance, to which I shall return in detail later on.

But the mechanism of stypticity has, as we know, a fatal side, namely, the thrombus, for the origin of which it may be well to discuss more fully the importance of the reduction of the suspension stability of the blood.

VIRCHOW defined the thrombus as an intravascular coagulation of the blood arising in lifetime. The research of later times has taught us that this definition only applies to a lesser group of thrombi, the so-called *coagulatory* or *stagnatory thrombi*. The larger and more important group are the so-called *agglutinative* or *pulsative thrombi*. The first-named form of thrombi arises, as the name implies, only in a stagnated blood mass in accordance with the same laws, roughly speaking, as hold good for the extravascular coagulation. Such a thrombus consists of all the constituents of the blood in the reciprocal proportions which were present in the blood mass in question before the coagulation. Such a thrombus is red on account of the preponderance of the red corpuscles. The agglutinative or pulsative thrombus is formed through the agglutination of the solid elements of the blood and arises only in the flowing blood. The experimental researches have shown that the first disposition of such a thrombus consists of thrombocytes which have agglutinated to an agglomerate, which adheres to the walls of the blood vessel. This disposition increases through the deposit, before all, of new thrombocytes, which are separated from the flowing blood. The capacity of these cell elements for adhesion is regarded as depending on their agglutinability, which property in general is interpreted as synonymous with their stickiness, (viscosity). Besides the thrombocytes, other constituents of the blood can be deposited in varying amount and form part of the structural material of the thrombus. First and foremost, fibrin and leucocytes. Differences of opinion exist in regard to the red corpuscles. According to some writers, as ZAHLE in earlier times and later FERGE,[1] the red corpuscles could not be deposited in the flowing blood, thus in principle constituting a non-characteristic part of a pulsative thrombus. Other writers, LUBNITZKY, ARNOLD, BENEKE,[2] KLEMENSIEWICZ[3] assert, on the contrary, that the erythrocytes can participate in the formation of the pulsative thrombus, even in its earliest stage. BENEKE probably expresses the most general opinion amongst modern pathologists, when he considers that even important deposits of red corpuscles, thanks to which the most usual, the so-called mixed thrombus is produced, do not require a complete standstill of the blood mass, but only a slowing down of the current. The peculiar, regular deposit of alternative red and white strata in certain mixed thrombi is explained as depending on periodically recurring changes in the speed of the blood current.

---

[1] L. LOEB. On the spontaneous agglutination of blood cells of Arthropodes. University of Pennsylvania Med. Bulletin. Vol. 16 p. 441. 1904.

[2] KLEMENSIEWICZ. Über die erste Anlage des Thrombus. Experimentelle Untersuchungen am Blute und den Blutgefässen von Amphibien, Beiträge z. pathol. Anatomie u. z. allgem. Pathologie. Vol. 63. 1917.

The most important part in the theory of the origin of the thrombus is played, as we have seen, by the thrombocytes and their agglutination, to which the explanation of many phenomena connected with the thrombus are referred. For instance, different grades of »thrombus disposition» have been considered to depend on different grades of agglutinability of the thrombocytes.[4] DEREWENKO[5] considers — by way of taking another example — that the action of the hirudin as a preventive against thrombosis depends on the fact that this substance reduces the capacity for agglutination of the thrombocytes.

---

[1] FERGE. Über den Aufbau und die Entstehung des autochtonen Thrombus. Med. Naturw. Arch. 1909. 2. 2.

[2] BENEKE. Die Thrombose. Handbuch der allgemein. Pathologie von KREHL und MARCHAND. Leipzig. 1913. 2. 2. p. 176.

[3] KLEMENSIEWICZ. loc. cit.

[4] See BENEKE, loc cit. p. 261.

[5] DEREWENKO. Über die Herkunft der Blutplättchen im Thrombus nach Untersuchungen an doppelt unterbundenen Gefässen. Beiträge z. pathol. Anatomie u. z. allgem. Pathologie. Vol. 48. p. 123. 1910.

The greater or lesser capacity of the *erythrocytes* for agglutination has scarcely been taken into consideration at all, if we except the capillary thrombi which are produced by injection of certain hemagglutinative substances, and to which I will return later on. The reason why the agglutination of the erythrocytes is so very briefly discussed in, for instance, BENEKE's masterly representation of the etiology of the thrombus, from which many of the statements here given are taken, is because the writer does not seem to know that the red corpuscles within the blood vessel system can agglutinate, and still less that the degree of agglutination is subjected to enormous variations.

I have reason to think that my researches upon the suspension-stability of the blood will throw a new light upon some of these questions.

As the thrombosis is so much more rare than the reduction of the suspension-stability of the blood, it is plain that the lastmentioned blood change is not alone sufficient to produce thrombosis, but can only act as a factor side by side with others.

However, it seems to me beyond gainsaying that in the already complicated etiology of thrombosis room also must be made for the increased tendency of the red corpuscles to agglutinate. I take the general and so far as I can see, well-based standpoint that the red corpuscles can be deposited in the flowing blood.

In every *agglutinative thrombus,* which in part consists of red corpuscles, these must, during some phase or other of the formatory process, have been on the surface of the thrombus. The deposit of new red corpuscles must of course be facilitated if the power of cohesion between these cells, i. e. the hemagglutination, is increased. We do not need to presume that the blood mass must be completely at a standstill, in order that this power of cohesion may assert itself. According to PLOMAN's research it is beyond doubt that in cases where there is a considerable reduction of the suspension-stability of the blood, the power of cohesion is so great that it overcomes the dispersing action of even a fairly considerable speed in the blood flow.

As is well-known, the thrombi make their appearance especially in connection with pregnancy and infectious diseases.

According to 12 statistics given in the paper by JUNGE[1] on the frequency of the thrombus during the gestation period, on an average, practically every hundredth case of gravidity will be accompanied by thrombosis. The majority of thrombi make their appearance during the puerperium and many of these may be traced to infectious causes. But according to RIELÄNDER and KLEIN[2] one must presume that there are non-infectious puerpual thrombi to be found, for thrombosis is not infrequently diagnosed in cases of childbirth, which have taken place in an absolutely physiological manner.

BUMM[3] is of the same opinion. He differentiates in his manual two forms of aseptic thrombus occurring in pregnancy. Firstly, the improperly so-called *thrombophlebitis varicosa,* which not infrequently appears during pregnancy and puerperium in varices on the leg and secondly, the aseptic thrombus in the uterin veins during puerperium. The last-named form is said to begin in the venous plexus in the area of attachment of the placenta and can develop so that it fills large sections of the veins of the pelvis. It may be remarked that BUMM considers that we must reckon with a special unknown condition of the blood for the explanation of its origin.

As far as the frequency of thrombosis during infectious diseases is concerned, I have no reason for entering into details, as the experience with regard to the suspension-stability of the blood here is still too scanty. This much may, however, be pointed out, that the disease especially predisposed for thrombus, according to RECKLINGHAUSEN and LUBARSCH's statistics[4] is fibrinous pneumonia, in which disease the suspension-stability of the blood is greatly reduced. Another disease with a pronounced disposition for thrombus is tuberculosis of the lungs in its more advanced stages, where according to WESTERGREN's researches, a considerable instability is to be found. I find it further worthy of notice that abdominal typhus produces a fairly considerable frequency of thrombosis, although here the reduction of the suspension-stability of the blood does *not* depend on an increase of the fibrinogen. See further the general survey, made by WELCH[1] of the association of thrombosis with certain diseases. We may from this conclude that thrombi belong to the more or less common complications of all pathological conditions, where we know or may presume that the suspension-stability of the blood is reduced.

---

[1] JUNGE. Über Thrombose und Embolie im Wochenbett. Archiv f. Gynäkologie. Vol. 96. 1912.

[2] KLEIN. Die puerperale und postoperative Thrombose und Embolie. Archiv f. Gynäkologie. Vol. 94. 1911.

[3] BUMM. Grundriss zum studium der Geburtshilfe. Wiesbaden 1914. p. 699.

[4] See KLEIN. loc. cit. p. 144.

One of the most disagreeable and not very rare sequels of greater surgical operations are, as is well-known, the occurrence of thrombi, the so-called post-operative thrombosis, whose etiology in spite of vivid discussion must be considered as rather obscure. We may infer from the stability-reactions made by PERMAN and mentioned in a foregoing chapter that surgical operations are attended with increased agglutination tendency of the red corpuscles.

Thus there is a pronounced parallelism, at least, between the occurrence of thrombi and reduced suspension-stability of the blood. This parallelism is, of course, not in itself substantiating the fact that the reduced suspension-stability is the *cause* of the thrombosis and there may be one or several other given factors which could possibly be sufficient in themselves, such as the varices of the leg often appearing during pregnancy, damages of the intima in infectious diseases, mechanical disturbances of the circulation and so on.

Another possibility, which might be worth a special study, is that the globulin increase not only augments the agglutination of the erythrocytes but also of the thrombocytes, which from the present stand-point of the thrombosis theory would imply a very vital moment in etiology. I may in this connection indicate the observations of HAYEM[2] that the blood in inflammatory diseases, besides being rich in fibrinogen, is characterized by increased tendency of the thrombocytes to agglutinate.

It is, of course, difficult to form any idea of the degree of importance we can attach to the agglutination of the red corpuscles along with all these other possible factors. In the meantime we must be content with what from a purely mechanical viewpoint is in my opinion an indisputable conclusion, namely that the reduction of the suspension-stability facilitates the deposit of the red corpuscles and thus further the increase of the thrombi here in question, the macroscopic, mixed thrombi in the larger blood vessels.

---

[1] WELCH. Thrombosis in a System of medicine. ed. Allbutt, London 1899. Vol. 6. p. 155.

[2] HAYEM. Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889, p. 473.

There are, however, other kinds of thrombi where the agglutination of the red corpuscles is presumably of more primary importance and that is in certain forms of capillary thrombi. The question is: Can the aggregates of corpuscles which owe their genesis to the globulin increase attain such volume and solidity that they form a circulatory obstruction in the narrowest blood channels, in the capillaries?

Firstly I may mention some experimental researches. There is a considerable amount of experience forthcoming with regard to the fact that on injection of hemagglutinating substances aggregates of corpuscles can be produced which lodge themselves like plugs in the finest branches of the blood vessels.

MITCHELL has long ago drawn attention to the fact that the pathological effect of certain snake-poisons must partly be attributed to the capacity of these fluids for agglutinating the red corpuscles to such a degree that the blood cannot pass through the capillaries. To the same group belong certain phytalbumoses, of which abrin and ricin are those to which study has mostly been devoted. KOBERT and EHRLICH have shown that these highly hemagglutinating substances on injection give rise to multiple capillary thrombi, which consist of clustered red corpuscles, a fact which at least partly is considered to explain the poisonous effect.[1]

Another group of substances, are hemagglutinating sera, among which may be distinguished in the first place, such heterologous sera as by themselves possess the quality of highly agglutinating the corpuscles of a certain kind of animal and, secondly, such heterologous sera as have acquired this quality through an immunization process. To the former kind belongs — as LOEB, STRICKLER and TUTTLE[2] have shown — cattle-serum, which when injected in rabbits produces red corpuscle thrombi in the capillaries of the internal organs. As a proof that it is the agglutination and not coagulation which leads to obstruction of the circulation, the writers adduce that an injection of hirudin simultaneously with cattleserum is unable to prevent this thrombosis.

---

[1] See FLEXNER. Thrombi composed of agglutinated red blood corpuscles. Univ of Penna. medical. Bulletin Vol. 15. p. 324. 1902.

[2] LOEB, STRICKLER and TUTTLE. Über die Todesursache nach intravenöser Injektion von artfremdem Blutserum. Virchows Archiv. Vol. 201. p. 5. 1910.

The latter kind of hemagglutinating heterologous sera are represented in experiments, which have been made by PEARCE.[1] This scientist found that one could produce multiple capillary thrombosis in dogs by injecting serum from rabbits, if the rabbits had been previously treated with an injection of red corpuscles taken from a dog and had thereby acquired the capacity for agglutinating dog-corpuscles to a high degree. These capillary thrombi are met with more especially in the finest branches of the portal system of the liver and here give rise to hemorrhagic and anæmic necrosis in the liver parenchyma. This necrosis chiefly lies in the periphery of lobuli. According to PEARCE, these capillary thrombi consist solely of clustered red corpuscles.

Another substance, whose similar effect I consider to be of special interest in this connection, is gelatin. SACKUR[2] succeeded through subcutaneous, as well as intravenous, gelatin injections on animals in producing considerable stoppages in the blood vessels of various internal organs, such as the lungs, kidneys and heart.

These stoppages in the blood vessels consist solely of clustered red corpuscles. The quantities of gelatin employed were considerable. If one places the blood volume at about $^1/_{13}$ of the weight of the body, then, according to SACKUR's figures, one may calculate the gelatin percentage of the blood as being at least 1 %. It should be added that when now-a-days gelatin is used as a hemostatic in man, much smaller doses are prescribed, according to POULSSON,[3] at most 200 ccm of a 2 % gelatin solution which, in conformity with the same method of calculation, will constitute about 0,08 % in an adult.

In the present times KARSNER and HANZLIK[4] have had similar experiences with a couple of closely-allied colloids, agar and acacia. These substances are in vitro highly agglutinating and they produce on injection into a Guinea-pig multiple capillary thrombi consisting of aggregates of red corpuscles.

In consequence of this experience the question arises as to whether the hemagglutinating substances formed by the organism itself — serum globulin and especially fibrinogen — cannot also produce embolic thrombi of clustered red corpuscles. From a mechanical point of view it does not matter if this agglutination is of a nature other than that which is produced by the above mentioned artificial agglutinins. It presumably depends exclusively on the degree of clustering, i. e. on the size and solidity of the aggregates. How abrin, ricin and heterologous sera behave in this respect I do not know, but the agglutination produced by gelatin does not differ in point of principle from the agglutination of the fibrinogen. The aggregates of corpuscles have in both cases the same appearance under the microscope and the cohesion between the corpuscles seems to be equally great, as far as can be judged by an attempt to disperse them by shaking.

---

[1] PEARCE. The experimental production of liver necroses by the intravenous injection of hemagglutinins. Journal of medical Research. Vol. 12. p. 329. 1904.

[2] SACKUR. Gelatine und Blutgerinnung. Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. Vol. 8. p. 188. 1901.

[3] POULSSON. Farmakologi. Kristiania. 1908. p. 261.

[4] KARSNER and HANZLIK. Hemagglutination in vitro by agents which produce anaphylactoid symptoms. Journal of Pharm. and experim. Ther. Vol. 14. p. 379. p. 479.

The thrombosis of the capillaries is thus described by KAUFMANN:[1] »Die Thrombose kann durch Conglutination roter Blutkörperchen, durch weisse Blutkörperchen und durch Blutplättkörperchen zustande kommen. Aus Verschmelzung weisser Blutkörperchen oder entfärbter roter oder verklebter Plättchen oder durch Ausfällung von Fibrin aus dem Blutplasma können sich hyaline Kapillarthromben bilden. Toxische, infectiöse u. a. Einflüsse können Kapillarthrombose bewirken.»

Here only that kind of these capillary thrombi will be taken into consideration, which consist of clustered red corpuscles. That hyaline thrombi really may arise through agglutination of erythrocytes alone is maintained by many writers. The studies of FLEXNER,[2] BOXMEYER,[3] PEARCE,[4] WINNE[5] and BENEKE[6] offer conclusive evidence of such origin and support the earlier observations of KLEBS and ZIEGLER. These thrombi occur first and foremost in infectious diseases such as pneumonia, diphteria and typhus — in which diseases we know that the suspension-stability of the blood is reduced. BOXMEYER found that they abounded in the livers of rabbits dying of experimental hog-cholera. The thrombi were principally met with in the distal branches of the portal system. They are to be found in every stage of transition, from clustered but still distinct red corpuscles to homogenous hyaline masses.

---

[1] KAUFMANN. Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Berlin 1911. p. 107.

[2] FLEXNER. loc. cit.

[3] BOXMEYER. A study of the necroses occuring in the livers of experimental animals after inoculation with hog-cholera bacilli. Journal of medical Research Vol. 9. p. 146. 1903.

[4] PEARCE. loc. cit.

[5] PEARCE and WINNE. Concerning hæmagglutinins of bacterial origin and their relation to hyaline thrombi and liver necroses. Americ. Journal of med. sciences. Vol. 128. p. 669. 1904.

[6] BENEKE. loc. cit. p. 181.

Apart from infectious diseases, the capillary hyaline thrombi also occur in a pathological condition which is characteristic for pregnancy, namely, *eclampsia.*

Ever since SCHMORL's classical researches, the well-known pathological anatomy of this disease can be characterized in a few words as a multiple capillary thrombosis, with accompanying necrotic changes in the internal organs.

The thrombi are partly fibrinous, partly hyaline. The fact that one comes across distinct preliminary stages seems to prove that also these hyaline thrombi can arise from red corpuscles alone. As an exemple of this SCHMORL's description of the contents of certain capillaries in the eclamptic kidney may be given:[1] »Schon bei der Untersuchung von dem frischen Organ entnommenen Schnitten findet man sehr häufig, dass zahlreiche Kapillaren und kleine Venen so vollgestopft sind mit roten Blutkörperchen, dass dieselben unter Verschwinden ihrer Konturen zu einer homogenen roten, glasigen Masse zusammengesintert sind, welche das Lumen der betreffenden Gefässe prall ausfüllt.»

The organic changes which are well-nigh constant and most typical for the eclampsia are located in the liver. The thrombi are here predominant in the finest branches of the portal system. Those parts of the liver parenchyma in the neighbourhood of the thrombi are necrosed. The necrotic seats consequently lie in the peripheral parts of lobuli. SCHMORL regarded this picture as absolutely pathognomonic for eclampsia, but, as BENEKE[2] has pointed out, it has a striking equivalent in the liver change obtained by the injection of hemagglutinating sera.

As it has not been proved that normal pregnancy gives rise to capillary thrombi, the question arises whether the globulin increase is more strongly pronounced in eclampsia. According to the statements of several writers this must be regarded to be the case. Kollmann,[1] Dienst,[2] Lewinski[3] and Krösing[4] have found the amount of fibrin or fibrinogen greater in cases of eclampsia than in the normal course of pregnancy. Zweifel[5] ranks this as an established fact, although there is another investigator, Landsberg,[6] who has not been able to establish such an increase. As far as I know, there are no direct quantitative determinations of the serum globulin in eclamptic blood carried out. Engelmann,[7] it is true, concludes on the ground of determinations of the viscosity of eclamptic blood that the globulins as a whole are increased. But for reasons to which I shall presently return these tests are not conclusive.

---

[1] SCHMORL. Untersuchungen über Puerperal-Eklampsie. Leipzig 1893. p. 15.

[2] BENEKE. loc. cit. p. 202.

My researches on the sinking speed of the corpuscles in eclampsia have given on an average somewhat lower values than the average figures for the last months of pregnancy. But this fact does not ecxlude the possibility of there being a stronger globulin increase in eclampsia than in normal pregnancy. According to Zangemeister's[8] researches the eclamptic blood is characterized by a polycythemia. The number of the red corpuscles should in an average constitute nearly 1 million more than the normal and in one case Zangemeister has recorded the enormous figure of 9,36 millions. If this be correct it shows that the blood consisted almost solely of red corpuscles. From what in a foregoing chapter is said about the influence of the number of the red corpuscles on the sinking speed, we can draw the conclusion that in such a case even a comparatively small increase of the sinking speed indicates a tremendous rise of the agglutination.

Zangemeister's researches receive a strong support in the above mentioned determinations of viscosity by Engelmann, who has found the viscosity in the blood in eclampsia increased on an average by 40 % and in certain more severe cases even up to 100 %. Such an increase can scarcely be explained as proceeding exclusively from an increase of the globulins, as ENGELMANN believes, but must depend chiefly on an increase of the number of the red corpuscles, which is the most important factor with regard to the viscosity of the blood. (See NAEGELI[1].)

---

[1] Kollman. Zur Ätiologie und Therapie der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkologie. Vol. 96. 1897.

[2] Dienst. Kritische Studien über die Pathogenese der Eklampsie auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde. Arch. f. Gynäkologie. Vol. 65. 1902.

[3] Lewinski. Beobachtungen über den Gehalt des Blutplasmas an Serum-albumin, Serumglobulin und Fibrinogen. Pflügers Archiv. Vol. 100. 1903.

[4] Krösing. Das Fibrinogen im Blute von normalen Graviden, Wöchnerinnen und Eklamptischen. Arch. f. Gynækologie. Vol. 94. 1911.

[5] Zweifel. See Döderlein. Handbuch der Geburtshilfe. Wiesbaden. 1916. Vol. 2. p. 698.

[6] Landsberg. Untersuchungen über den Gehalt des Blutplasmas an Gesamteiweiss, Fibrinogen und Reststickstoff bei Schwangeren. Arch. f. Gynækologie. Vol. 92. 1910.

[7] Engelmann. Über weitere Erfahrungen mit der »Therapie der mittleren Linie» bei der Eklampsiebehandlung. Zentralbl. f. Gynäkologie. Jahrgang 40. p. 617. 1916.

[8] Zangemeister. Untersuchungen über die Blutbeschaffenheit und die Harnsecretion bei Eklampsie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Vol. 50. p. 385. 1903

On collecting my material, I did not sufficiently understand the importance of the corpuscle number for the sinking speed, and I have determined only in 1 case the corpuscle count simultaneously with the sinking speed. I obtained in that particular case — a very violent one with fatal issue — a count of 7,1 millions of erythrocytes per mm^3 and a stability-reaction of 63. This value represents a very high degree of agglutination.

I beg expressively to emphazise that I do not intend to launch a new theory of eclampsia, but I consider that the result of my researches combined with the above statements taken from the literature, contribute to an explanation of some of the most characteristic features in the pathological-anatomical picture which the eclampsia affords. The agglutination is probably greater in eclampsia than in normal pregnancy, but certainly is very much greater than in healthy non-gravid women. This circumstance must contribute to the origin of the fused masses of red corpuscles, more or less converted into hyaline, which in eclampsia fill out a great part of the capillaries in the internal organs. But in this way the essential point in the etiology of eclampsia is presumably not explained. Such an ordinary condition as an advanced state of tuberculosis runs its course with very pronounced globulin increase (and agglutination), but never exhibits a condition resembling eclampsia.

I will only add a few words concerning the importance of the reduction of the suspension-stability of the blood as a cause of the thrombosis. The idea that an agglutinin of some kind plays an important part in the formation of both kinds of thrombi, which have been previously dealt with, is not new, having been maintained by several of the above mentioned writers. But they have not succeeded in proving the presence of such an agglutinin. BENEKE[2] says, for instance, in his oft-quoted treatise on the thrombosis. »Vielleicht erledigt einmal die Entdeckung eines enizigen »Agglutinins» eine Fülle von Fragen mit einem Schlage». I do not find it improbable that this agglutinin, which BENEKE suggests, is nothing else than an increased quantity of fibrinogen or serum globulin or both, in short the globulin increase.

---

[1] NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin u. Leipzig. 1919. p. 50.

[2] BENEKE. loc. cit. p. 266.

I have shown in these pages that we must accept changes in the suspension-stability of the blood as being a physiologically and pathologically important fact, and the question gains in interest if we are able to influence the stability.

First I will discuss the possibility of reducing the suspension-stability. It can, of course, be done with all the above mentioned hemagglutinating means which, when injected intravenously, effect agglutination of the red corpuscles. From a therapeutical standpoint, however, only such substances can be thought of as do not exert a strong poisonous influence. The first substance which is brought in mind in this connection is gelatin.

Gelatin has been used as hemostaticum in China for 1800 years and in Japan at least as far back as 1000 years ago. In the Occident CARNOT at the close of the last century drew attention to the fact that gelatin had styptical properties when applied locally to wounds.

Somewhat later DASTRE and FLORESCO reported that such an action was also obtained by an intravenous injection of this substance.

Since then, intravenous and subcutaneous gelatin injections have taken a prominent place as a general hemostaticum resorted to more especially when it has been a case of stopping disquieting internal bleeding.

The action of the gelatin when applied locally to a wound is considered by POULSSON[1] as easily explained, since the corpuscles cluster together so as to form big coherent coagula when a gelatin solution is applied. SACKUR,[2] BRAT[3] and MOLL[4] have earlier shown that the corpuscles — even on an intravenous injection — acquire an increased aggregative tendency, which partly explains the hemostatic action of this substance. Moll found besides that gelatin injections produce an increase in the fibrinogen percentage of the blood, which explains the fact that the coagula formed in the wound acquire greater solidity. This increase of the fibrinogen can be verified already after 6 hours and reaches its climax after about 24 hours. Brat's researches are here of special interest. This scientist found that on injection of gelatin and similar substances not only the agglutination of the corpuscles but also their sinking speed is increased.

---

[1] POULSSON. loc. cit. p. 259.

[2] SACKUR. loc. cit.

[3] BRAT. Ueber die Einwirkung von Eiweisskörpern auf die Blutgerinnung. Berliner klin. Wochenschr. Vol. 39. pp. 1146, 1170. 1902. Über Senkung und Agglutination von Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Vol. 56. 380. 1905.

[4] MOLL. Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjektionen. Hofmeisters Beiträge. Vol. 4. p. 578. 1904. See also Wiener klin. Wochenschr. Nr. 44. 1903.

I will now pass on to what is perhaps the more important question in point of principle, namely, if there be any possibility of increasing the suspension-stability of the blood. According to my researches propounded in a previous chapter this can be achieved either by lessening the globulin-percentage of the blood, or by an admixture of neutral salts. As far as I know, there is only one statement on this point in the literature. Dogiel[1] made the observation that the tendency of the corpuscles to form rouleaux is diminished in the frog, if the animal is kept for some time in a 10 % solution of common salt.

As far as I am aware, we possess no means, which reduce the serum globulin or the fibrinogen alone, but the percentage of the total protein of the plasma can be diminished trough injection of physiological salt solutions. The effect of such an injection would be materially increased, if instead of a physiological solution a hypertonic solution were used. It ought to be remembered in this connection that Engelmann[2] treated eclampsia beneficially with a combination of blood-letting and injection of Ringer-solution and that Fischer[3] made use of fairly hypertonic salt solutions for the same purpose.

If a result set forth in the last part of this paper, namely, that an increase of the suspension-stability of the blood takes place in a test-tube kept at the higher fever temperatures, will hold good also for animal experiments, there appears a possibility of producing an increased stability in the blood of a patient by increasing his body temperature artificially.

---

[1] Dogiel. Ueber die Ursache der Geldrollenbildung im Blute des Menschen und der Tiere. Archiv f. Anatomie und Physiologie. Phys. Abt. Vol. 3. p. 224. 1879.

[2] Engelmann. loc. cit.

[3] Fischer. Diagnose, Prognose und Behandlung bei Nephritis. Kolloidchem. Beihefte. Vol. 9. 1917.

I here give only an account of one in vitro experiment and one animal experiment which show that we possess the means of reducing as well as increasing the suspension-stability of the blood with the aid of gelatin and common salt:

1) The diagram (fig. 25) shows how the sinking speed in horse blood is increased or decreased respectively by the addition of gelatin (10 %) and of concentrated NaCl-solution. The broken line shows the effect of the gelatin; the unbroken line the effect of the salt solution. Ordinates record the sinking in mm. per 30 mins., abscissæ the added quantities calculated in dry substance per 1000 parts of blood. As will be seen, considerable changes in the sinking speed (and the agglutination) are produced by very slight additions.

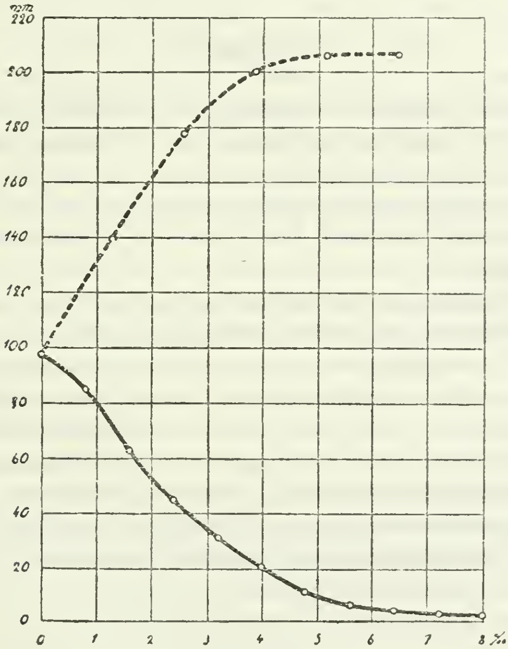


Fig. 25.

2) 5 ccm. of a 10 % gelatin solution were injected into the oral vein of a medium-sized rabbit. Continous blood specimens

were taken from the other ear of one drop at a time, which blood was spread out on a slide. A few minutes after the gelatin injection these blood specimens showed a considerable hemagglutination. 10 mins. after the gelatin injection 10 ccm. of a 10 % solution of common salt were injected in the same oral vein. The blood specimens, obtained from the other ear, resumed their normal appearance.

Summary.

The reduced suspension-stability of the blood, i. e. the increased agglutination of the red corpuscles, can be demonstrated in the living organism in following ways:

1) in the flowing blood of the capillaries directly.

2) in the skin veins and 3) in the retinal vessels through breaking off the blood flow.

The reduced suspension-stability of the blood is presumed to have a styptic effect and play an important part in the genesis of thrombi — as well concerning the red parts of the mixed great thrombi in the larger vessels as with regard to certain kind of hyaline thrombi of the capillaries, which according to the statements of the literature are composed of fused red corpuscles and which especially characterize the changes of the bodily organs in eclampsia.

The suspension-stability of the blood can be reduced through injection of gelatin solution and increased by injection of physiological or better hypertonic NaCl-*solution.*

CHAPTER VII.

The importance of the suspension-stability of the blood for the nature of the corpse coagula.

During the last years the question of the origin of the so-called corpse coagula has been vividly discussed by the leading pathologists of Germany.

It was RIBBERT[1] who entered upon the discussion. He had arrived at the conclusion that the current opinion regarding the origin of those blood-clots, met with at nearly every autopsy of the heart and the large blood vessels, was untenable. The corpse coagula were not, RIBBERT thought, post mortem products of coagulation, as the name would imply, but had originated already in lifetime in the streaming blood. To a certain extent therefore, they must be placed even from a clinical standpoint on a level with thrombi.

RIBBERT based his discussion on the fact that the relative proportion between the *fibrin* coagula and the *cruor* coagula varies very much in different corpses. As, furthermore, the time of coagulation, according to RIBBERT, is not — or only with rare exceptions — subject to any particular changes, he draws the conclusion that the layering of the coagulum in fibrin and cruor coagula cannot arise in the stagnant blood after death, but must be produced by the continual deposit of fibrin in certain places out of the streaming blood. RIBBERT postulates, that in those cases in which the fibrin coagula are highly developed, this process has been going on for some considerable time previous to death; but in those cases in which they are less developed, the same process has taken but a few minutes before the heart ceased to beat.

The other argument for what RIBBERT suggested that one should henceforth call the »*agonal thrombosis*» is found by this scientist in the fact that the leucocytes have, in certain cases, accumulated so abundantly in the fibrin coagula, that they must be considered as originating from a larger blood mass than that which fills the ventricle or section of blood vessel in question. Thus the leucocytes were also supposed to be deposited from the still streaming blood mass. The cruor coagulates with respect to time secondary to the fibrin and the leucocyte deposit.

It is evident — and RIBBERT does not hesitate to draw the conclusion — that the conversion of the blood from liquid to solid form in the central vessels of circulation during lifetime will accelerate the commencement of death, and form the foundation for the clinical symptom-complex, which marks the death struggle.

---

[1] RIBBERT. Agonale Thrombose, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 1. 1916. Die agonale Thrombose. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie. Vol. 27. p. 265. 1916.

The reform of fundamental conceptions, pathological-anatomical as well as clinical, which RIBBERT thus insists on, is summarily dismissed by MARCHAND.[1]

MARCHAND's counter-proof may be summed up in the following points.

First of all it is an indisputable fact, that the dividing of the coagulum into cruor and fibrin coagula takes place under the influence of gravity. The fibrin coagula take the upper place with such regularity, that according to the reciprocal position of the cruor and the fibrin, a conjecture can be made as to the position of the body after death — which may be of importance in medico-forensic cases. This well-known, but in MARCHAND's opinion not sufficiantly regarded fact, is absolutely incompatible with RIBBERT's assumption. On the contrary, it clearly indicates that the coagulation in this respect follows the same laws in the corpse as in the glass experiment. If the blood which is poured into a cylinder coagulates quickly, then the product will be cruor, if, on the other hand, it coagulates slowly, then the corpuscles have time to sink and an upper fibrin layer is produced. MARCHAND finds it self-evident that the deposit of the various coagula in the corpse cannot take quite such a simple and perspicuous form as in the glass experiment. He mentions as complications the irregular structure of heart and blood vessel lumina, the different time of coagulation in adjacent sections and more especially the displacements of the blood, which is in some parts solid, in others liquid, by reason of the post mortem contractions in the muscular system of the vessels. The accumulation of leucocytes is explained by MARCHAND as being a consequence of the white corpuscles taking an intermediary position because of their specific gravity between the red ones and the plasma, and consequently before the blood coagulates they will collect in the lowest plasma layer next above the red sediment. Moreover, MARCHAND says in opposition to RIBBERT, that we must be quite clear about the clinical blood picture (leucocytosis) before speaking of a concentration of the leucocytes in certain blood vessel sections.

The genesis of fibrin coagula and the cause of the difference in their thickness is explained by MARCHAND as being simply dependant on changes in the time of coagulation of the blood.

---

[1] MARCHAND. Ueber die sogenannte agonale Thrombose und die kadaveröse Gerinnung. p. 193. Nochmals die sogenannte »agonale Thrombose» RIBBERT's p. 457. Centralbl. f. Allg. Path. u. path. Anatomie. Vol. 27. 1916.

Marchand cannot base his opinion on systematic experiments with regard to the most important point in Ribbert's hypothesis, as to whether the blood at the moment of death or immediately after is really coagulated with separated fibrin coagula. But on those few occasions, when he had been enabled to undertake an autopsy shortly after death, he remembers the blood as having been liquid, or consisting entirely of cruor coagula.

In this point Marchand's opinion was soon to be supplemented and the correctness of his supposition established. Aschoff[1] had as a war-pathologist been in the position to make a considerable number of obductions closely following death. It was easy to prove that the blood for at least $^1/_2$ hour after the activity of the heart had ceased, was almost without exception liquid. At these early autopsies fibrin coagula were lacking even in such diseases in which, with the usual late autopsy, one has been accustomed to find such coagula strongly developed.

Aschoff on the other hand made observations which did not agree with Marchand's explanation of the cause of the phenomenon here touched upon. The time of coagulation does not vary as much in Aschoff's opinion, as would be necessary. We must also take into account the fact that the corpuscles may subside at a different rate of speed, depending on the viscosity of the blood so that the higher the latter, the slower is the process of sinking. One must infer, for instance, increased viscosity of the blood in certain kinds of gas poisoning, in which we only come across cruor coagula, although the time of coagulation has been prolonged. But, according to Aschoff, the possibility is not excluded that the conditions are still more complicated, as the following experiment would seem to show. If with an early autopsy — at which the blood in the heart is coagulated with separation of abundant fibrin coagula, but is still liquid in the big vessels — this not coagulated blood is poured into a glass beaker, it coagulates after some time in the form of a »Blutkuchen», by which name Aschoff characterizes a homogenous clot of blood without layers. If, further, the non-coagulated blood found in opening a dead body be introduced into the warm pleura cavity, instead of in a glass beaker, it will likewise coagulate, but after a longer period. In this case it will deposit a fibrin layer, but this will be much less developed than the fibrin coagula in the heart of the same corpse. »Die Frage spitzt sich also dahin zu, warum entsteht aus Leichenblut, wenn es in noch flüssigem Zustande aus dem Herzen bei frühzeitig vorgenommenen Sektionen gewonnen wird, ein »Blutkuchen» und warum entsteht aus demselben Blut in der Leiche selbst, »Cruor» und »Speckhaut». Ist ausschliesslich die langsamere Gerinnung in der Leiche daran Schuld?»

---

[1] Aschoff. Ueber das Leichenherz und das Leichenblut. Beitr. z. pathol. Anatomie u. z. allg. Pathologie. Vol. 63 p. 1. 1916.

Although I have not worked on this particular question myself, yet my studies on the suspension-stability of the blood may give me the opportunity to add some reconsiderations to this discussion.

The principal question, as to whether the corpse coagula are formed before or after circulation has ceased, must, especially on account of ASCHOFF's early obduction, be considered as definitely settled. The origin of the fibrin coagula depends on the fact that the red corpuscles have time to sink before the blood coagulates. As we see, we have to deal with precisely the same principle as with the formation of the buffy coat in extravascular coagulation. The scientists of old were right when they considered that the buffy coat and the fibrinous corpse coagulum were coincident phenomena, and when HEWSON, for instance, in the eighteenth century applied to the latter the now forgotten laws which he had found applicable to the former phenomenon, it is clear that his knowledge of the nature of the corpse coagula was deeper than that of the modern scientists here mentioned. The hypothesis of MARCHAND as well as of RIBBERT are dependent on the ignorance of the fact, that the sinking speed of the corpuscles is variable.

ASCHOFF is certainly on the right road when he takes the increased rate of sinking of the corpuscles into account. But irrespective of his faulty explanation of the cause of the increased sinking speed, he does not, in my opinion attribute sufficient importance to the same.

The great difficulty is to get some idea of the speed of coagulation of the blood in the corpse. There does not appear to exist any systematic researches upon this subject other than ASCHOFF's above mentioned work. ASCHOFF considers that as a rule the blood begins to coagulate 1/2 to 1 hour after death. CHIARI[1] estimates the time of coagulation from 2 to 4 hours. If we except those rare cases in which the blood does not coagulate at all, as in death through violent suffocation or certain poisonings, these rather vague figures do not denote anything like such great differences as actually occur in question of the sinking velocity of the red corpuscles. As soon as the flow currents of the blood cease, which is presumably very soon after the standstill of the heart, the red corpuscles begin to sink with different speed in different cases. This speed may in certain cases be 100 times as great as in others as I have shown in a former chapter.

---

[1] CHIARI. Handbuch der ärztlichen Sachverständigen-Tätigkeit. Wien u. Leipzig. 1913. Vol. 2. p. 59.

The causes of the reduced suspension-stability of the blood, also explained in a foregoing chapter, may consequently be applied to the origin of the fibrin coagula in the corpse. They ought to occur or be most developed in cases of infectious diseases or pregnancy.

I have convinced myself, that in some cases of violent death the fibrin coagula were missing, but in cases of, for instance, pneumonia or septic abortion, to be found to a large extent.

It ought also to be mentioned that in dead bodies of horses, in which animals the sinking speed of the corpuscles is very great, the fibrin coagula are extremely thick.

I may add that the corpuscle number certainly plays a relatively great role for the formation of fibrin coagula since the vertical extent of the vessels and heart lumina in a corpse in its usual position is small. A large quantity of corpuscles has a checking effect on the development of the fibrin coagula, not only by retarding the rate of sinking but also by placing an earlier limit to the sinking as the volume of the red sediment becomes larger. This fact must be taken into consideration in those cases, for example, in which the fatal disease is complicated by such a condition as oedema of the lungs, in which the blood leaves a considerable amount of fluid outside the blood vessel system. On the other hand, the fact that the blood is poor in corpuscles implies a condition which is favourable for the development of thick fibrin coagula, not only because the red corpuscles sink faster but also because the red sediment takes up less space.

How shall we finally explain that Aschoff's above mentioned experiments did not result in an equally abundant development of fibrin coagula as in the heart? Firstly, it is conceivable, that he had not carried out the experiments under those conditions which are necessary to justify a comparison. The relation between the corpuscles and plasma must be the same as for the whole mass of blood. In the same manner the fibrinogen percentages must agree. It may have happened that the blood tests in question had been taken from a section of the blood vessel system where the corpuscles had accumulated through sedimentation, or in which the fibrinogen percentage in plasma had become diluted through addition of serum pressed out from other sections of the blood vessels, where the blood had coagulated. These two circumstances would diminish the rapidity of sinking of the corpuscles.

It may seem unnecessary to discuss in detail experiments which were possibly carried out in a wrong way (and which I have not had the opportunity of duplicating) but I want to suggest a circumstance which may have an important bearing on this question. I have shown by experiments, published in a following part of this work, that temperatures in proximity of the body temperature exercise a strong stabilifying action, i. e. a reduction of the agglutination of the red corpuscles, provided the blood is not shaken.

In the dead body the circulation has ceased but the body temperature is maintained for hours in the central blood vessels. The two conditions which result in reduced agglutination and sinking speed are thus fulfilled and may explain why the formation of fibrin coagula turns out less abundant in the blood taken out from a corpse some hours after death.

This lastnamed circumstance must at least be taken into consideration in future experiments of the same kind as Aschoff's.

Summary.

The most common and important fact leading to the origin of fibrin-coagula in the corpse is the reduced suspension-stability of the blood, i. e. the increased agglutination of the red corpuscles. As to the causes of this blood change see summaries, chapter IV and V.

The Suspension-stability of the Blood.

By

ROBIN FÅHRÆUS.

Part IV.

CHAPTER VIII.

The effect of heat treatment on the suspension-stability of the blood.

It is a well-known fact that blood serum and blood plasma, as well as various other solutions of protein substances, are radically and irreversibly changed in physico-chemical respect by higher degrees of heat. The experiments here expounded show that the blood and its principal components even at considerably lower temperatures undergo changes which show themselves by an increase or decrease respectively of the sinking velocity of the red corpuscles. There is an observation on this point, made somewhat earlier by BERCZELLER and STANKER.[1] These writers have shown that the corpuscles sink more rapidly in inactivated serum (heated at 56°) than in serum which has not been treated by heat, and, besides, have pointed out that this effect with regard to pig serum has been produced by lower temperatures (1 hour's heating at 38°).

---

[1] BERCZELLER and STANKER, Physiko-chemische Untersuchungen über die roten Blutkörperchen. Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biologie Vol. 3. p. 133. 1917.

Closely connected with this question are some observations made several years ago by SELLARDS[1] and WILTSHIRE.[2] The papers of these investigators have been overlooked by the writer in the previous chapters. Their most important results, however, concern the influence of heat treatment upon the rouleaux formation. Both these authors assert that the rouleaux formation contrasts with the serological hemagglutination in several respects, of which the most remarkable one is the fact that the rouleaux-forming power of serum is increased by heating it to higher temperatures (60°). Moreover they have stated that human serum kept at room temperature loses more and more agglutinating power during the first 12—24 hours after it is shed. Also human corpuscles are changed in so far as their capacity to form rouleaux is diminished gradually at room temperature. WILTSHIRE found, further more, that this change is very much accelerated when the corpuscles are subjected to higher temperatures (38° to 45°).

For the experiments following below, I made use of gas-heated water thermostats supplied with OSTWALD's thermoregulators (filled with tolulol and mercury), and mechanical stirring appliances. The temperatures were kept for lengthy periods within $^1/_5$ degree. Temperatures lower than about 25° were obtained approximately through keeping the tests at room temperature or in streaming tap water. The blood used for experiments came, in the majority of cases, from so-called serum horses; in a few cases, where is so marked, from normal horses. In two cases I used human blood. The research was carried out according to the general plan as follows: The blood obtained by venesection was either defibrinated by shaking with glass beads, or by admixture of oxalate solution (natrium oxalate 2 : 1000) and usually employed for experiments one or two hours at latest after venesection. In such experiments where the principal components of the blood were treated separately, they were separated by means of the centrifuge. In order to release the corpuscles from the last remnants of serum, in most of the experiments they were washed with 0,9 % NaCl-solution, i. e. the corpuscles obtained from the first centrifuging was suspended in this solution and subjected to renewed centrifuging.

---

[1] SELLARDS. The effect of heated serum on rouleaux formation of red-blood corpuscles. Johns Hopkins Hosp. Bull. Vol. 19. p. 271. 1908.

[2] WILTSHIRE. An investigation into the cause of rouleaux formation by human red blood corpuscles. Journ. of Pathology and Bacteriology. Vol. 17. p. 282. 1912—13.

The blood, or one of its chief components, was exposed for a certain number of hours to the effect of various temperatures, by being transferred into test-tubes which, after being closed with rubber stoppers, were immersed in the water of the various thermostats. When the tests thus treated by heat had been taken out and had assumed the temperature of the room, then the sinking experiment itself was carried out. In the cases where, separately, the chief components of the blood were treated by heat, the suspensions were obtained, through adding to the treated tests, corpuscles to serum or vice versa. The added corpuscles or serum originated in every case from the same blood as the treated blood component and had been kept at room temperature. The tests were well mixed and poured into sinking tubes which were in most cases 280 mm. in length and 7 mm. in diameter. The stability of the blood suspensions was measured in the usual manner, by giving the number of mm. which the top layer of the corpuscles had sunk within a certain time; this was in general half an hour.

The shaking of the tests during the heat treatment used in several experiments has consisted in a continual turning up and down of the tubes, accomplished by help of the abovementioned stirring appliances. This shaking brought about a lively and continual flow in the fluid, produced by a small air bubble, enclosed in the test tube, and moving alternately between the bottom of the tube and the rubber stopper with some few second's interval.

Heat treatment of serum and plasma from horse.

Experiment I.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 10 ccm. serum and 5 ccm. corpuscles were mixed together in each of the 5 test tubes.

The sinking in 30 mins.
mm.
124
127
126
122
126

7 hours later the experiment was repeated with the same material ept in the meantime time at room temperature.

mm.
122
125
120
124
127

Experiment II.

Defibrinated blood from a normal horse was centrifuged. 10 ccm. serum kept at each of the temperatures given below for a period of 5 hours. 5 ccm. washed corpuscles were added.

See fig. 26. Abscisse — temperatures of treatment; ordinates — sinking in mm.

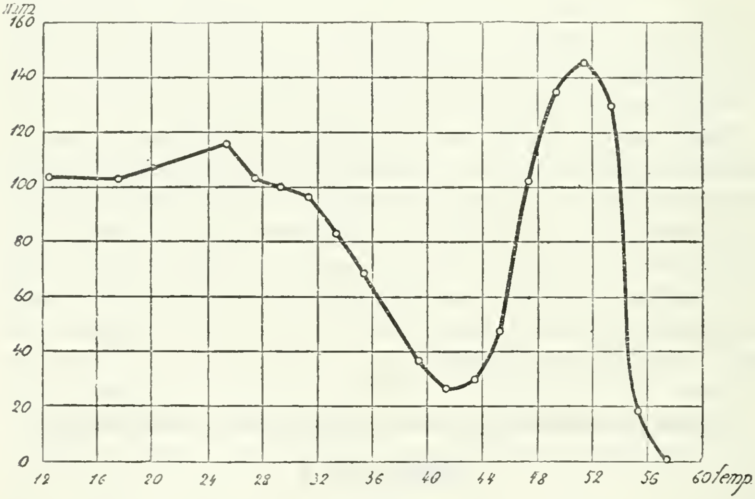


Fig. 26.

The sinking in 30 mins.

Temp.	mm.
12·7° C.	104
17·7	104
25·7	116
27·7	104
29·7	100
31·7	96

Temp.	mm.
33·7 C.	83
35·7	69
37·7	49
39·7	37
41·7	27
43·7	30
45·7	47
47·7	102
49·7	135
51·7	145
53·7	130
55·7	18
57·7	1

Experiment III.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 10 ccm. serum kept at temperatures given below for a period of 6 hours. 5 ccm. washed corpuscles were added.

The sinking in 30 mins.

Temp.	mm.
18·7° C.	125
25·7	144
27·7	129
29·7	128
31·7	114
33·7	98
35·7	69
37·7	44
39·7	27
41·7	19
43·7	25
45·7	75
47·7	125
49·7	135
51·7	150
53·7	140
55·7	90
57·7	11

See fig. 27.

The first of these experiments shows that the capacity of horse serum to keep the corpuscles suspended is not changed

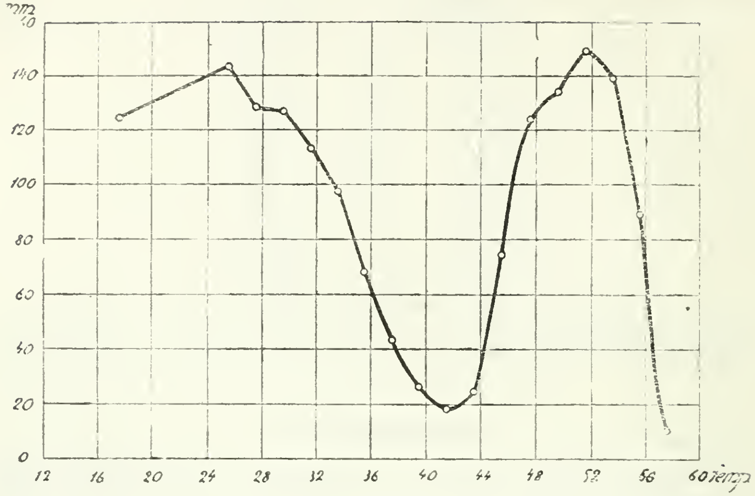


Fig. 27.

by keeping it for 7 hours at room temperature. The other two experiments agree in showing that higher temperatures change this capacity in two directions.

As the curves show, different temperature ranges may be conveniently distinguished. The temperatures between 30 and 42 degrees are characterized by their changing the serum in the direction of stability, and by this stability becoming more and more marked at every higher degree, reaching its maximum at about 42°. In order to facilitate description in the following, I will group these temperatures under the heading of *body temperature range.*

At about 42° a new temperature range begins. The stabilifying action is here and for the next following higher number of degrees certainly considerable, compared with the tests kept at room temperature, i. e. »non-treated», but this part of the curve differs from the foregoing, inasmuch as each higher degree exerts an ever weaker stabilifying action. With a heat treatment of 48°, the stability becomes again the same as for the non-treated tests. I call the temperatures between 42—48° *the intermediate temperature range.*

Temperatures between 48—54° have a contrary influence to that of the two first named temperature ranges; their effect is of a distinctly *instabilifying* nature. The corpuscles sink more quickly here than in the non-treated serum. The sinking speed is decreased strongly at temperatures higher than 54°. In spite of the heterogeneous character of this part of the curve, I will group all temperatures above 48° under the heading of *coagulation temperature range.*

The curves bear a striking resemblance to a well formed letter S with two sharp genuflexions, the one at 42° and the other at about 52°.

I will not enter into a discussion here as to the fact that both curves show a rise at about 26°. This has certainly also been found in experiments not here mentioned but is perhaps of an occasional nature.

The form which the curves in these experiments have taken is the result of a period of treatment of from 5—6 hours. The following experiment give evidence of the importance of the variations in the time of treatment.

Experiment IV.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 2 portions of serum (150 ccm. each) were poured into flasks which were placed in thermostats at temperatures 41·7° and 49·7° respectively.

At different times a test of 10 ccm. was taken up simultaneously from each flask. When all the tests had assumed room temperature, 5 ccm. washed corpuscles, preserved at room temperature, were added to each one.

The sinking in 30 mins.

Treatment in number of hours	mm. at 41·7°	mm. at 49·7°
0	140	—
1/2	125	127
1	140	140
1 1/2	125	140
2	95	140
3	45	142
5	13	150
7	2	168
9	0,5	177

See fig. 28. The broken line shows the sinking in the serum which had been heated at 49·7°, the unbroken line that in serum treated at 41·7°.

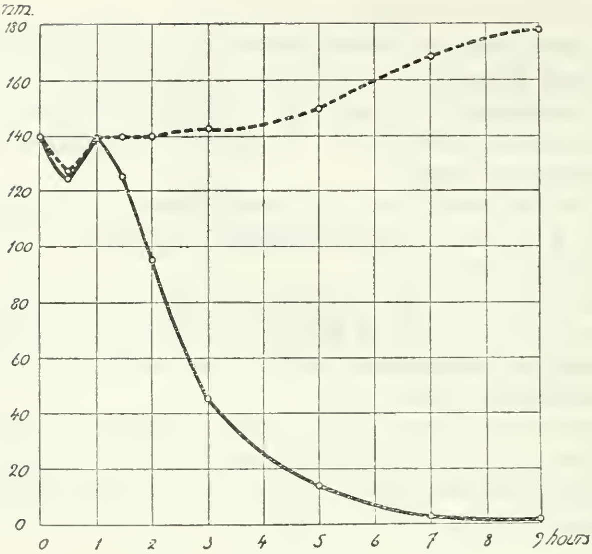


Fig. 28.

The serum has thus been heated for different periods at 41·7° and 49·7°, i. e. two temperatures near the stabilifying maximum and its respective minimum. Except the shortly heated tests, both curves show very plainly — the unbroken one how the first-named temperature with increasing time of treatment changes the serum more and more in a *stabilifying* direction, the broken one how the last-named temperature with increasing time of treatment changes the serum more and more in an *instabilifying* direction. This experiment clearly demonstrates the remarkable circumstance that two comparatively contiguous temperatures have completely opposite effects.

As will already have been seen from all the above experiments, those changes in the serum, produced by heat treatment exist for hours after the treatment has ceased: the tests stood often several hours while assuming room temperature. Furthermore, as an experiment, which will be mentioned later on (exp. VI), shows, a preservation of the treated tests for a period of nearly 24 hours has not brought about any retrogression of the changes which have taken place, judging by a comparison with the other experiments.

I have, moreover, had a series of tests with admixture of corpuscles standing at room temperature for a week, and repeated mixing day after day has resulted in the characteristic curve.

What has been said above, applies to serum, but, as far as the most important points are concerned, it may be applied to plasma also, as the following experiment will show.

Experiment V.

The blood from a normal horse was divided at the venesection into two portions, to the one of which a solution of oxalate was added; the other was defibrinated. By means of centrifuging oxalate plasma as well as serum were obtained. 10 ccm. tests of each were kept for 5 hours at each of the temperatures given below. 5 ccm. washed corpuscles were added.

The sinking in 30 mins.

Temp.	Serum	Plasma
18·7° C.	138 mm.	168 mm.
25·7	139	150
27·7	135	151
29·7	118	114
31·7	96	80
33·7	65	46
35·7	35	26
37·7	17	11
39·7	7	7
41·7	4	3
43·7	5	4
45·7	22	17
47·7	119	66
49·7	145	142
51·7	180	157
53·7	153	—
55·7	70	—
57·7	3	—

See fig. 29. The unbroken line shows the sinking in the serum tests, the broken line that in the plasma tests.

The agreement between the curves is really astonishing. After previous experiences one might perhaps have expected that the plasma curve would have taken a higher course than that of the serum which, however, is not the case. The plasma curve certainly lies, up to about 29°, close to the serum curve

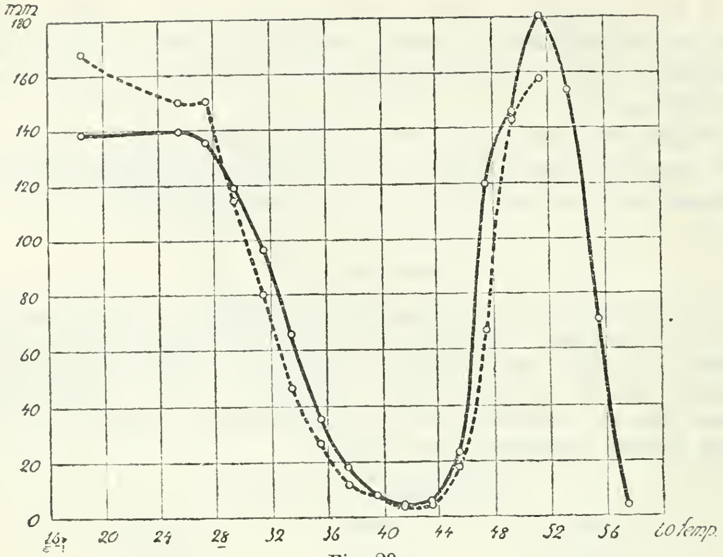


Fig. 29.

(it ought to be remarked that the distance between the two curves here would have been much greater if the corpuscles had not been hindered in their sinking by their piling together against the bottom of the tubes). But at the higher temperatures the plasma curve lies altogether *lower* than the serum curve. In the plasma tests, heated at the three highest temperatures, no sinking experiments could be undertaken, on account of the fibrinogen having appeared in the form of a flaky, gelatinous precipitate. This change could be observed even in the plasma test heated at 47·7°, although much more faintly pronounced.

Why do the corpuscles sink at a different rate in the serum and plasma tests heated at different temperatures, and of what nature are the serum and plasma changes?

As to the highest temperatures employed, 52°—60°, which correspond to the last and quickly falling part of the curve, the matter is easily explained. By being exposed for a longer period to these high temperatures, the plasma undergoes coagulation changes which are intimated by the above described precipitation of the fibrinogen. This precipitation is visible already in the plasma tests kept at 47·7°. In the serum tests kept at these higher temperatures no visibly formed precipitation takes place, but the serum becomes turbid and more viscous. These changes can without special investigation be established from the test kept at 52°, and increase strongly in the tests of the next following higher temperatures. The tests kept at 60° have, for instance, after some hours treatment generally coagulated to a solid opalescent mass.

The tremendous rise of viscosity at the highest used temperatures is the reason why the corpuscles cannot sink at all or but very slowly.

In order to get an idea as to whether the viscosity plays any part as a factor of direct influence upon the sinking for the rest of the curve I have measured the same, parallel with the sinking, in the following experiment.

Experiment VI.

Defibrinated horse blood was centrifuged. Tests of 25 ccm. serum were kept at temperatures given below for a period of $4^1/_2$ hours. After they had been taken up they were placed for 18 hours in an ice-safe. When the tests had again assumed room temperature (18°), 10 ccm serum were taken out of each and mixed with 5 ccm. washed corpuscles, which also had been preserved in an ice-safe.

The viscosity of the different serum tests was estimated by double determinations of the time of flow in secs. in an Ostwald's viscosimeter. (Time for water at the temperature of measuring [18°] 139 secs.)

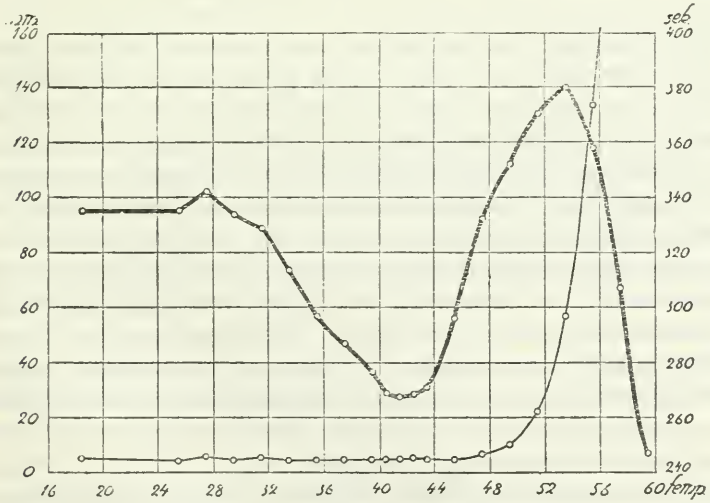


Fig. 30.

The sinking in 30 mins.

Temp.	mm.	Time of flow.	
18·7° C.	95	$244^{3}/_{5}$	245
25·7	95	$243^{4}/_{5}$	$244^{2}/_{5}$
27·7	102	$245^{4}/_{5}$	245
29·7	94	$244^{3}/_{5}$	244
31·7	89	$245^{3}/_{5}$	245
33·7	74	$244^{1}/_{5}$	244
35·7	57	$244^{4}/_{5}$	$244^{1}/_{5}$
37·7	47	$243^{4}/_{5}$	$244^{4}/_{5}$
39·7	37	$244^{2}/_{5}$	$244^{1}/_{5}$
40·7	29	$244^{4}/_{5}$	245
41·7	28	245	245
42·7	29	$245^{2}/_{5}$	$245^{2}/_{5}$
43·7	31	$244^{4}/_{5}$	245
45·7	56	245	245
47·7	92	247	247
49·7	112	250	250
51·7	130	$262^{2}/_{5}$	$262^{2}/_{5}$
53·7	140	$297^{1}/_{5}$	$297^{2}/_{5}$
55·7	118	$374^{2}/_{5}$	374
57·7	67	$431^{4}/_{5}$	431
59·7	7	1200	1260

See fig. 30. The broad line shows the sinking in mm., the thin one, the viscosity (time of flow in secs.). This curve is drawn from the mean value of the double determinations.

The viscosity was, as will be seen, unchanged in those serum tests which had been treated with the 14 lowest temperatures; a rise is not noticeable until at 47·7°, but is rapidly increased with the next following higher temperatures. Thus reduced sinking speed in the body temperature and intermediate temperature range does not depend on an increase of the viscosity; the increased sinking speed in the first part of the coagulation temperature range takes place *in spite of* the fact that the viscosity is increased. Here we meet once again with the, a priori, paradoxical condition of an increase in sinking speed of the particles and of an increase in viscosity of the medium, accompaning each other. When the viscosity in the case at hand is increased by about 50%, then first does it prove decisive, i. e. the sinking becomes less rapid.

It was, however, at the beginning of these experiments quite clear that differences in viscosity were of subordinate importance, if of any at all, (barring the last part of the curve) with regard to a direct influence upon the sedimentation, and that the determinative factor for the increase or decrease in the sinking speed of the corpuscles was even here to be sought in their stronger or weaker agglutination.

No special experimental arrangements or optical aids are needed to convince us of this. On the sides of the test tubes, which have been used for the preparation of the suspensions, there remains a thin layer of blood flowing slowly downwards, after most of their contents have been transferred to the sinking tubes. This assumes a different appearance in different tubes. In those tubes which correspond to serum preserved at room temperature and the nearest following temperatures, the granulation characteristic for horse blood makes its appearance. In those tubes corresponding to the body temperature range, the granulation becomes less and less pronounced, so that in those tubes which have been exposed to temperatures in the proximity of 42° hardly any aggregation of corpuscles can be observed with the naked eye. They form a perfectly equal, diffuse, reddish layer on the walls of the glass. The granulation appears again in the intermediat temperature range and becomes more and more pronounced with rising temperatures. As we come to the coagulation temperature range, the granulations becomes more marked, the granules are here *larger* than in the non-treated tests but do not reach their maximum at 52°, but at the highest temperatures employed.

Fig. 31 is intended to give an idea of the microscopical appearance of the corpuscles suspended in serum treated at temperatures within the body temperature range, compared with corpuscles suspended in non-treated serum. To the left we see the normal microscopical appearance of horse blood. The red corpuscles are thin and flat and joined into rouleaux which form an irregular network. The various rolls lie in masses pressed against each other. The corpuscles in treated serum (6 hours heating at 40°) display quite another appearance. The corpuscles are spherical (as in 0,9 % NaCl-solution). The rouleaux formation is entirely lacking. The division of the corpuscles is quite without law or order. They lie, it is true, more clustered together in some places than in others, but on the slightest movement in the medium, they whirl around, each one by itself, quite contrary to the action of corpuscles in the non-treated serum, where the network can indeed be torn asunder momentarily, but immediately forms again. Very violent currents in the medium are needed in order to dissolve the rouleaux to any great extent.

The agglutination and the sinking speed accompany each other entirely parallel, if we except the latter half of the coagulation temperature range. The divergence which here steps in between the two phenomena is explained, as we have seen above, by the increase in the viscosity of the serum at these temperatures.

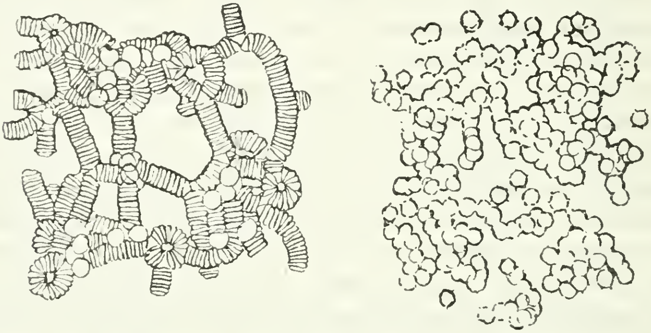


Fig. 31.

The decrease and increase of the capacity of serum to agglutinate the corpuscles must be regarded as being the result of two different processes in point of principle, of which the first takes place at temperatures belonging to the body temperature range, and the other to the coagulation temperature range. It is to be presumed that both these processes take place side by side in the serum tests kept at the intermediate temperatures, so that for instance the normal sinking speed observed at the close of this temperature range is the result of the two processes counteracting each other in their influence on the agglutination capacity. This seems to me more likely, than that the process leading to *decreased* agglutination should just cease at 48°, and that the process leading to *increased* agglutination should just begin at this point, and that consequently the test kept at about 48° should not undergo any changes at all. This argument is the reason why I have introduced — at least until further — the term intermediate temperature range for that part of the curve, which connects the minimal sinking speeds with the rising ones. Where on the temperature scale the one process begins and the other ends, cannot of course be determined, until we know the nature of the processes, and until we can measure the changes, which occur, with a specific indicator for each one of them.

I hope later on to be in position to take up these problems for treatment, but I will point out to what extent they may be elucidated by known facts, combined with some of the observations, related in a previous part of this paper.

This may be most easily accomplished with the second of these problems, i. e. the character of the serum change which is produced within the coagulation temperature range. There is very much evidence at hand from serum institutes, respecting the fact that the serum, on being heated at certain high temperatures, undergoes changes with regard to conditions of salt precipitation. This evidence has been won by experiments in concentrating the active principle in serum. As these experiments have several points of contact with the question of suspension-stability of the blood, I will here endeavour to briefly relate the same.

All methods for concentrating antitoxic sera — whereby it is meant to produce a relative increase of the antitoxin percentage to the protein percentage — are based on the fact that antitoxin is bound to a certain part of the serum protein, the pseudo-globulin.

In principle, the method consists in simply removing the other protein fractions, by fractional precipitation with certain salts, usually ammonium sulphate. This method has been employed for manufacturing purposes for some ten years past with various modifications, and has mostly resulted in the preserving of sera, which would otherwise be of no value for therapeutic use.

But there is a fact which implies a limitation in the effectiveness of the method here sketched. The pseudo-globulin, which during the process of immunization is always increased in horse serum, sometimes increases to such a degree that this fraction alone will embrace more than $^3/_4$ of the whole of the serum proteins. Consequently, in such cases there is not very much indifferent protein that one can get rid of, and if one tried to go inside the limits of precipitation of the pseudo-globulin, one diminished the antitoxin percentage in a corresponding degree. This difficulty was overcome in a very elegant way in 1908 by Banzhaf and Gibson.[1] Already in 1904 Moll[2] had found that heat treatment of serum at 56—60° augments the globulin fraction at the expense of the albumin fraction and further augments the eu-globulin fraction at the expense of the pseudo-globulin fraction. The above-mentioned American scientists confirmed this fact and established moreover that the pseudo-globulin fraction became less *without* the antitoxin being noticeably weakened or going over to other fractions. It is easy to understand that on this account the salt precipitation, carried out after heat treatment, was capable of giving a more concentrated product. This new departure has had great practical importance.

What is here of immediate interest to us, is the displacement of the limits of the salt precipitation of the serum proteins. Banzhaf and Gibson give the following example. In the normal horse, the percentage of the protein fractions of the serum is as follows:

40 % albumin
42 % pseudo-globulin
18 % eu-globulin.

In an immunizated horse about the following:

12 % albumin
78 % pseudo-globulin
10 % eu-globulin.

By heating such serum (diluted with water) up to 57° for a period of 15 hours or up to 58° for half the time the reciprocal amount of the various protein fractions is displaced thus:

9 % albumin
50 % pseudo-globulin
41 % eu-globulin.

If, with these facts in mind we return to our temperature curve, a comparison shows the following:

---

[1] Banzhaf and Gibson. Coll. Stud. fr. the Research Lab. New York. Vol. 4 1908—9. See Walbum, Rensning og Koncentrering af antitoxiske Sera. Meddelelser fra Statens seruminstitut, Vol. 9. Köbenhavn. 1917.

[2] Moll. Über künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin. Hofmeisters Beiträge. Vol. 4. 1904 and vol. 7 1905.

Those temperatures, which have been shown to have most strongly displaced the limits of precipitation of the serum protein fractions, in such direction that the easily precipitated ones are increased at the cost of those difficult to precipitate, are the same temperatures which strongly increase the agglutinating capacity of the serum. I have shown elsewhere (Chapt. V.) that the globulins agglutinate more strongly than serum albumin. As the figures of the American scientists show, the globulin is increased at the expense of the albumin. This increase is, it is true, insignificant. The greatest displacement takes place within the globulin group itself.

I have not examined the relative importance of the euglobulin and the pseudo-globulin in respect to hemagglutinative capacity, but it would be surprising, if the latter protein fraction, in other respects more closely allied to the serum albumin, should not resemble it with regard to inferior capacity for agglutination.

Thus we have reason to presume that the instabilifying action on serum characteristic for the coagulation temperature range stands in direct connection with the increase of the easily precipitated protein fractions. I have given this temperature range this particular name since these changes may be interpreted as a commencing coagulation.

As far as the body temperature range is concerned, an idea of the changes, which have taken place, would of course be of greater biological interest, since, as the name is intended to indicate, the plasma in the living organism is exposed to the action of these temperatures.

I take as my ground the supposition that here also it is a question of changes of the protein bodies. The serum globulin and, as exp. V shows, also the fibrinogen is altered as to agglutinating capacity. It would be easy to suppose that the heating brought about a displacement of the limits of the salt precipitation in *opposite* direction, to that which has been shown likely to be the case within the coagulation temperature range, i. e. that the serum albumin were increased at the expense of the globulins. The fact that the viscosity is not changed argues against this belief.

One might possibly imagine the changes of the proteins to have been produced by bacteria, but tests taken and treated under sterile precautions gave the same result.

The fact that the serum and plasma changes occur most pronounced at a certain temperature in the proximity of the body temperature must bring into consideration whether we are not face to face with the result of a fermentation. The action of many biological ferments are, as is well-known, characterized by a well pronounced temperature optimum. The chymosin for instance, an enzyme also found in the blood, has such an optimum at about 40° as Madsen and Walbum[1] have shown.

A highly remarkable circumstance, which seems to be a guide in the search into the nature of this serum change, is the fact that a slight modification in the experimental arrangement prevents its occurrence. The two following experiments show that if the serum be *shaken* during heat treatment, the decline of the curve within the body temperature range and the intermediate range falls away.

Experiment VII.

Defibrinated horseblood was centrifuged. 10 ccm. serum were placed in each one of 26 tubes. The tubes were divided into two series. 16 of the tubes were kept for a period of $5^{3}/_{4}$ hours at temperatures given below, unshaken; 10 tubes were kept for the same time and shaken

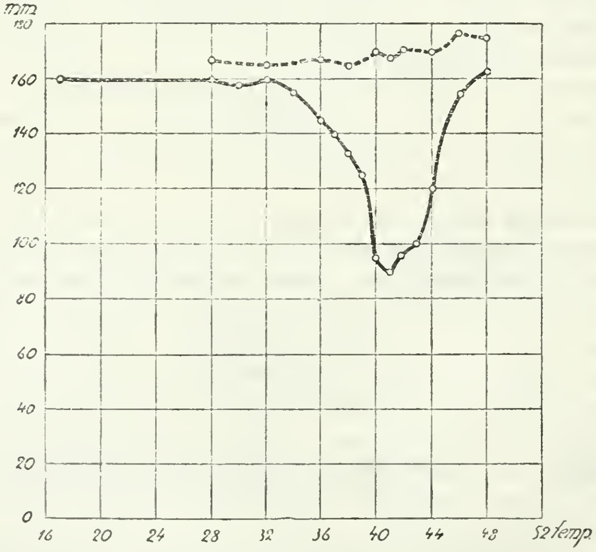


Fig. 32.

---

[1] Madsen et Walbum. Recherches sur l'affaiblissement de la présure. Festskrift, f. O. Hammarsten. Upsala Läkareförenings förhandlingar. Vol. 11. Suppl.

at certain of the same temperatures. 5 ccm. washed corpuscles were added.

The sinking in 27 mins.

Temp.	Unshaken.	Shaken.
17° C.	160 mm.	— mm.
28	160	167
30	158	—
32	160	165
34	155	—
36	145	167
37	140	—
38	133	165
39	125	—
40	95	170
41	90	168
41·8	95	171
43	100	—
44	120	170
45·9	155	177
48	163	175

See fig. 32. The unbroken line shows the sinking in the *unshaken* tests, the broken one in the *shaken* tests.

Experiment VIII.

Defibrinated blood from a normal horse was centrifuged. 10 ccm. serum were placed in each one of 20 tubes, which were divided into two series, each comprising 10 tubes. The tubes were kept in pairs at temperatures given below; the one series was shaken, the other unshaken. 5 ccm, washed corpuscles were added to each one of them.

The sinking in 27 mins.

Temp.	Unshaken.	Shaken.
19° C.	117 mm.	124 mm.
28	113	122
32	85	124
36	34	112
38	18	111
40	12	120
41	10	123
42	14	134
44	17	122
46	58	116
48	127	144

See fig. 33. The unbroken line shows the sinking in the *unshaken*, the broken line that in the *shaken* tests.

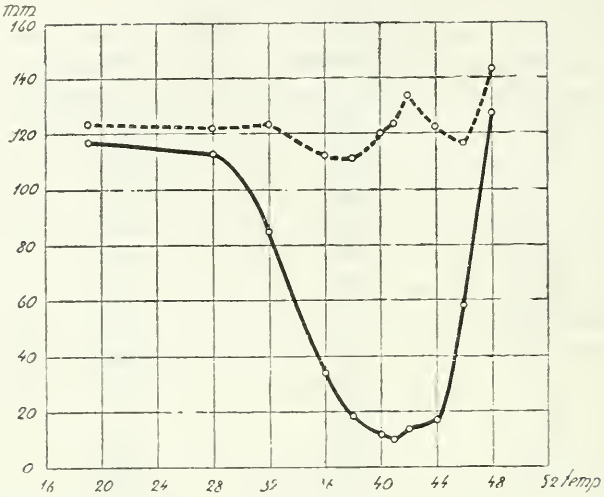


Fig. 33.

Experiment IX.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 10 ccm. serum were placed in each of two series of tubes, each series comprising 8 tubes. All tubes were kept at 41°. The one series was shaken. At different times one shaken and one unshaken tube were taken up simultaneously. When all the 16 tests had assumed room temperature, 5 ccm. washed corpuscles were added to each.

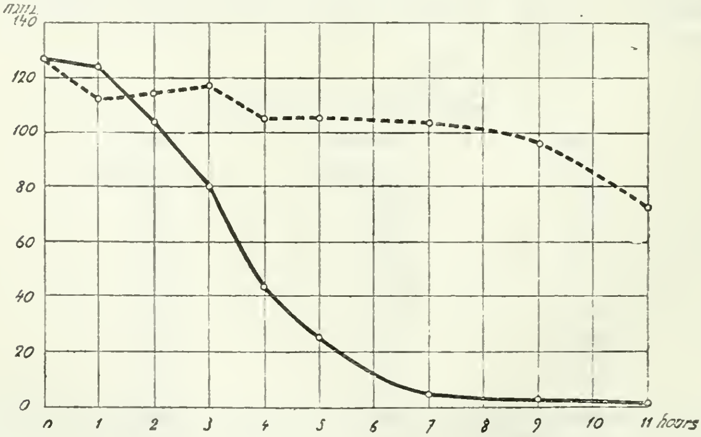


Fig. 34.

The sinking in 30 mins.

Heat-treated during	Unshaken.	Shaken.
0 hours	127 mm.	— mm
1	124	112
2	104	114
3	80	117
4	43	105
5	25	105
7	4	103
9	2	95
11	1	72

See fig. 34. The unbroken line shows the sinking in the *unshaken*. the broken line that in the *shaken* tests.

As the curves to these experiments show, the stabilifying effect of the temperatures within the body- and intermediate temperature range was annulled in the shaken tests, completely so in the first two experiments. The shaking has even had a somewhat instabilifying effect. In the last experiment, on the contrary, (exp. IX), which was intended to demonstrate the influence of the time of treatment, the shaking did not entirely counter-act the stabilifying action of the temperature employed (41°). The broken curve sinks slowly with extended time of treatment. I do not know the reason of this comparatively unimportant divergence between these three experiments, but they all certainly show that the shaking of the serum prevents the effect of the heat treatment at temperatures here in question. The cause of this must be ascribed to the shaking. The shaken and unshaken tests were in all other respects treated in identically the same way. I have thought it possible that the glass wall might exercise some influence (alkali action), which asserted itself more strongly in the shaken tests, and therefore in a few cases I have carried out the experiment in paraffined glass tubes but with the same result.

I am therefore compelled to draw the conclusion *that it is the movement in the fluid which prevents the effect of the heat treatment or, in other words, that it is the standstill which constitutes the condition for such an effect.*

This conclusion has certain equivalences in the literature, of which I will briefly give an account.

S. and S. SCHMIDT-NIELSEN[1] discovered in 1909 that the action of chymosin may be weakened or entirely annulled by shaking. It was sufficient to violently shake a chymosin solution for a few minutes in order to delay the curdling of the milk.

This experience was applied the following year in serology by JAKOBY and SCHÜTZE.[2] These scientists proved that the hemolytic complement in blood serum was inactivated by shaking, and completely so after 6 hours' treatment. This departure was further worked out in researches amongst others by RITZ,[3] SCHMIDT and LIEBERS,[4] HIRSCHFELD and KLINGER.[5]

It may be gathered from these researches that the change in serum produced by shaking does not depend on alkali action from the glass. The air (oxygen), enclosed in the flask shaken, is likewise without influence. The last of the above mentioned works advances reasons for that the changed properties in the serological action of the serum depend on a change in the colloidal state of the proteins.

The important analogy between these results and my own is that shaking is important in effect upon the properties of the serum proteins. But there are also considerable dissimilarities; for example that in the above-mentioned works the serum is changed by the shaking, whilst in the case of my own experiments the shaking, on the contrary, prevents a change. Another and more important dissimilarity is that, with the researches cited, the shaking was executed in another manner. The active principle was, by the most of the writers, considered to be the formation of foam. On this account a small amount of serum was shaken in large flasks, as violently as possible. This has not been the case with my own experiments, as has already been described at the beginning of this chapter.

---

[1] S. und S. SCHMIDT-NIELSEN, Zur Kenntnis der Schüttelinaktivierung des Labs. Zeitschr. f. physiologische Chemie. Vol. 60. p. 426. 1909.

[2] JACOBY and SCHÜTZE, Über die Inaktivierung der Komplemente durch Schütteln. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Vol. 4. 1910.

[3] RITZ, Über die Inaktivierung des Komplements durch Schütteln. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. I Part. Vol. 15. 1912.

[4] SCHMIDT und LIEBERS, Zur Schüttelinaktivierung des hämolytischen Komplements. Zeitchr. f. Immunitätsforschung. I Part. Vol. 19. 1913.

[5] HIRSCHFELD und KLINGER, Über das Wesen der Inaktivierung und der Komplementbildung. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. I Part. Vol. 21. 1914.

Heat treatment of the red corpuscles from horse.

Experiment X.

Defibrinated blood from a normal horse was centrifuged. 5 ccm. of the washed corpuscles were poured into 16 tubes, and were for 6 hours kept at temperatures given below. 10 ccm. serum were added.

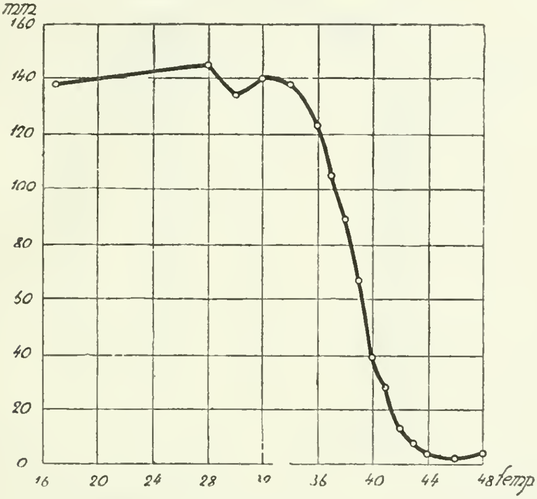


Fig. 35.

The sinking in 40 mins.

Temp.	mm.
17° C.	138
28	145
30	134
32	140
34	138
36	123
37	105
38	89
39	67
40	39
41	28
42	13
43	8
44	4
46	2
48	4

See fig. 35.

Experiment XI.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 5 ccm. twice washed corpuscles were poured into 16 tubes, and were for $5^3/_4$ hours kept at temperatures given below. 10 ccm. serum were added.

The sinking in 27 mins.

Temp.	mm.
17° C.	160
28	158
30	155
32	157
34	155
36	138
37	125
38	125
39	100
40	95
41	82
41·8	68
43	25
44	3
45·9	1
48	2

See fig. 36.

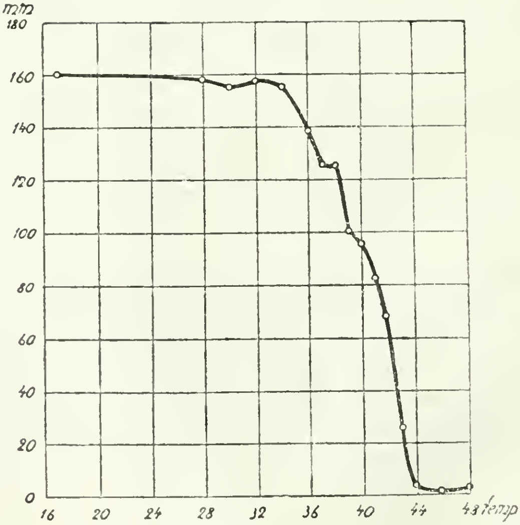


Fig. 36.

Experiment XII.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 5 ccm. washed corpuscles were poured into two series of test-tubes, 11 tubes in each series. The tubes were kept for $6^1/_2$ hours in pairs at temperatures given below. One test of each pair was shaken. 10 ccm. serum were added.

The sinking in 27 and 50 mins.

Temp.	Unshaken tests in 27 m.	Unshaken tests in 50 m.	Shaken tests in 27 m.	Shaken tests in 50 m.
19° C.	118 mm.	181 mm.	117 mm.	180 mm.
28	108	179	120	185
32	104	175	110	179
36	75	145	93	157
38	32	74	45	92
40	16	42	16	39
41	13	37	15	38
42	12	32	14	37
44	1	4	1	3
46	0	0·5	0·5	2
48	1	3	1	--

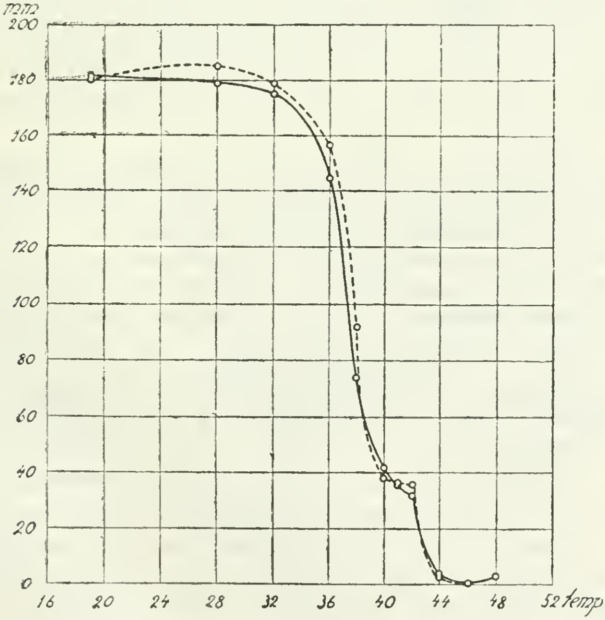


Fig. 37.

See fig. 37. The unbroken line shows the sinking in the *unshaken* tests, the broken line that in the *shaken* ones in 50 mins.

In these three experiments the washed corpuscles were heated at temperatures from room temperature up to 48°. Higher degrees were not employed, as even at 48° a considerable hemolysis is produced. The higher temperatures cause consequently great destruction of the integrity of the corpuscles, which makes the sinking experiments of less interest, quite irrespective of the fact that the observations on the sinking become difficult to carry out on account of the medium becoming untransparent.

All the curves tally with regard to the following facts. The temperatures below and up to 32° have no influence on the corpuscles with respect to their stability. As experiment XII shows the first part of the course of the curve does not depend on the corpuscles already having sunk to the bottom at the time of reading off. The temperatures, following next in order, change the corpuscles somewhat in a stabilifying direction. From 36° this stabilifying influence asserts itself very strongly at every higher temperature. The curve here falls almost at right angles down towards the abscissa. At 44° the sinking is very slight, at 46° there is in all cases a minimum. At 48° the sinking has again somewhat increased, but this is, as before remarked, of less interest on account of the hemolysis occuring at this temperature.

The last experiment proves that the shaking is without influence on heat-treated corpuscles. As the figure shows, both curves take a practically congruent course.

What is the reason that the corpuscles heated at higher temperatures sink more slowly, in other words, give rise to a more stabile suspension? Even in this case it is the degree of agglutination which has the greatest, and, very likely, the whole influence. The parallelism between the aggregation of the corpuscles and the sinking speed is so clearly pronounced that it seems impossible to put any other construction on the matter. A heat treatment with temperatures between 32°—36° and 46° thus reduces the *agglutinability* of the corpuscles. I have no idea as to what this depends on. So much may be said, that, just as in the serum, it is very likely a question of a change in the protein substances of the corpuscles.

Before proceeding further to those experiments in which the blood in its entirety has been treated by heat, I shall in a few words compare the serum and corpuscle curves above given.

Whilst in the serum experiments the temperatures even from 30° exercised a stabilifying influence, yet this influence did not assert itself in the corpuscle experiments until at about 35°—36°. Whilst the serum curve shows a maximum of stability at 42°, the corpuscle curve does not show such a maximum until at 46°. The characteristic points of the corpuscle curve thus lie considerably higher on the temperature scale. The two following experiments further confirm this fact. A comparison here is so much more justified as the corpuscles and the serum in two parallel series in each one of the experiments have been the same. (In the one series the corpuscles had been treated by heat, the serum, used for the suspension, non-treated; in the other series with same material the case was reversed.)

In the one experiment the washing of the corpuscles was excluded, and the corpuscles released as much as possible from serum simply by means of lengthy centrifuging. On comparing this experiment with the others, it will be seen that it is of no particular importance whether the small volume of fluid, remaining between the corpuscles consists of serum or of isotonic NaCl-solution.

Experiment XIII.[1]

Defibrinated horse blood was centrifuged. Two series of test tubes were used, each comprising 11 tubes. In the one series 5 ccm. washed corpuscles, in the other 10 ccm. serum were heat-treated for a period of 6½ hours. 10 ccm. serum were added to the corpuscle tests and 5 ccm. corpuscles to the serum tests. The added serum and corpuscles consisted of the same material as the treated tests.

The sinking in 50 mins.

Temp.	Heat-treated serum	Heat-treated corpuscles
19° C.	182 mm.	181 mm.
28	182	179
32	161	175
36	82	145
38	59	74
40	39	42
41	41	37

---

[1] Parts of exp. XII and XIII are the same.

Temp.	Heat-treated serum	Heat-treated corpuscles
42° C.	42 mm.	32 mm.
44	53	4
46	115	0·5
48	186	3

See fig. 38. The unbroken line — treated serum; the broken line — treated corpuscles.

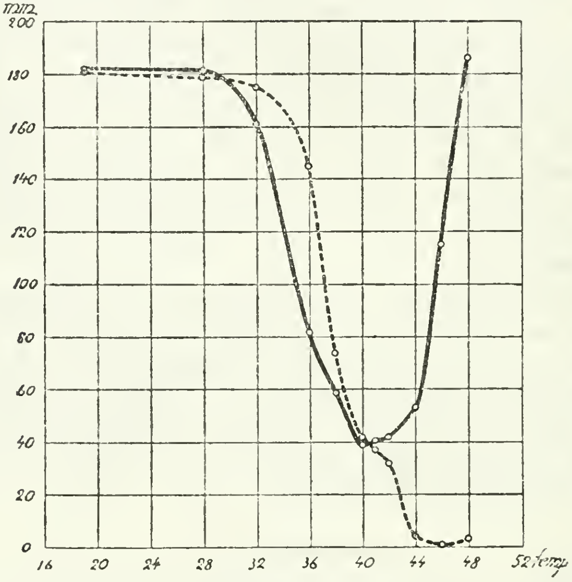


Fig. 38.

Experiment XIV.

Defibrinated horse blood was strongly centrifuged. Two series each comprising 20 tests were kept for 7 hours at temperatures stated below. The one series consisted of tests of 10 ccm. serum, the other of 5 ccm. corpuscles, which were not washed. 10 ccm. serum were added to the corpuscle tests and 5 ccm. corpuscles to the serum tests. The added serum and corpuscles consisted of the same material as the treated tests.

The sinking in 30 mins.

Temp.	Heat-treated serum	Heat-treated corpuscles
26° C.	65 mm.	70 mm.
27	55	65
28	48	65

Temp.	Heat-treated serum	Heat-treated corpuscles
28·9° C.	40 mm.	69 mm.
29·8	30	70
30·7	25	67
31·6	16	68
32·5	7	67
33·4	5	65
34·3	3	65
35·2	3	62
36·1	2	57
37	1·5	42
37·9	1·5	28
38·8	1	19
39·7	1	15
40·6	1	13
41·5	1	11
42·4	1	7
43·5	2	3

See fig. 39. The unbroken line — treated serum. The broken line — treated corpuscles.

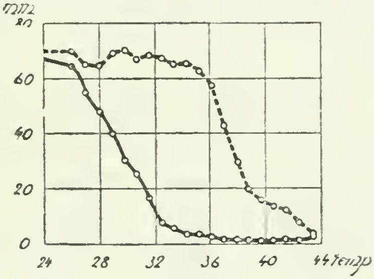


Fig. 39.

Besides the different course of the corpuscle curve in relation to the serum curve there is, as before said, another prominent disparity, inasmuch as when the corpuscles are treated by heat, then the stabilifying effect is *not* impeded by *shaking*.

Heat treatment of horse blood.

I now pass to those experiments in which the blood in its complete state has been treated at different temperatures. The results obtained correspond on the whole to what one might have right to expect from the foregoing experiences, i. e. the changes of the agglutinability of the corpuscles add themselves to the changes of the agglutinating capacity of the serum.

Experiment XV.

Defibrinated horse blood was centrifuged. 4 series, each comprising 10 tests, were kept for 5 hours at the 10 temperatures given below. In each tube were:

Series A	10 ccm serum
Series B	5 ccm corpuscles
Series C	10 ccm serum + 5 ccm corpuscles
Series D	10 ccm serum + 5 ccm corpuscles

Series D was shaken during the treatment, the other series unshaken. 5 ccm. corpuscles of same material, as for the series B, C, D, were added to series A. To series B were added 10 ccm serum also of same material as in the other series.

The sinking in 45 mins.

Temp.	A	B	C	D
29·8° C.	138	142	124	145 mm.
33·4	93	138	66	131
36·1	49	140	13	131
37·9	19	133	6	120
38·8	19	121	6·5	123
39·7	12	110	1	122
40·6	8	100	0·5	114
41·5	9	100	0·5	129
42·4	9	85	3·5	115
44·0	10	35	2	40

See fig. 40. The thin unbroken line shows the sinking in the series A (serum treated).

The thin broken line — the sinking in B (corpuscles treated).

The broad unbroken line — the sinking in C (serum and corpuscles treated, *unshaken*).

The broad broken line — the sinking in the series D. (serum and corpuscles treated, *shaken*).

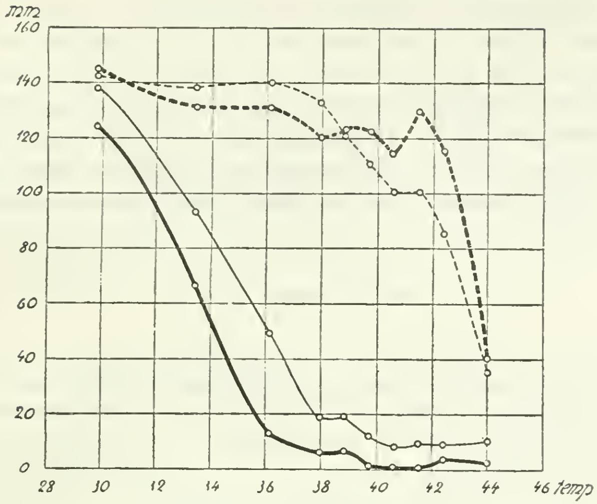


Fig. 40.

On comparing the two unbroken lines in the figure, of which the broad one represents the heated unshaken blood in its entirety, the thin one the heated and unshaken serum, it will be seen that the curve of the whole blood has an altogether lower course. Within that part of the curves which corresponds to the temperatures 30°—35° to 36° the distance between the curves in comparison with the big sinking values is not so great. At the higher temperatures, however, the difference *in comparison* with the small sinking speeds in this region, is considerable. For instance, at 40°—41° the sinking in the serum tests is 16—18 times as great as in the tests of the whole blood, The course of the left part of the last-named curve, depends in all probability chiefly on the serum changes, whilst the right part depends on the serum as well as on the corpuscle changes.

Both the broken lines, of which the broad one corresponds to the heated and shaken whole blood, the thin one to the heated and unshaken corpuscles, show, on the whole, the same position and course. From this the conclusion may be drawn that the changes in the shaken blood, produced by the heat treatment, with respect to the stabilifying action refer exclusively to the corpuscles. Between these two curves there is, however, a divergence, which consists in the curve of the corpuscles beginning to fall at about 37° (this point lies here somewhat higher on the temperature scale, than in the experiments of this kind previously expounded) whilst the curve of the whole blood does not reach its sharpest turning point until about at 41·5°. This fact seems to show that the corpuscles, when shaken with a copious quantity of serum do not follow quite the same laws as when they are heated alone.

Experiment XVI.

Defibrinated horse blood was divided in portions of 15 ccm and poured into two series of test tubes, each series comprising 10 tubes, and were kept for a period of 8 hours in pairs at temperatures given below. One series of tubes was shaken.

The sinking in 24 mins.

Temp.	Shaken tests	Unshaken tests
25·7° C.	98 mm.	80 mm.
27·7	98	78
29·7	95	72
31·7	98	60
33·7	99	38
35·7	89	18
37·7	80	4
39·7	78	2
41·7	57	1·5
43·7	11	1

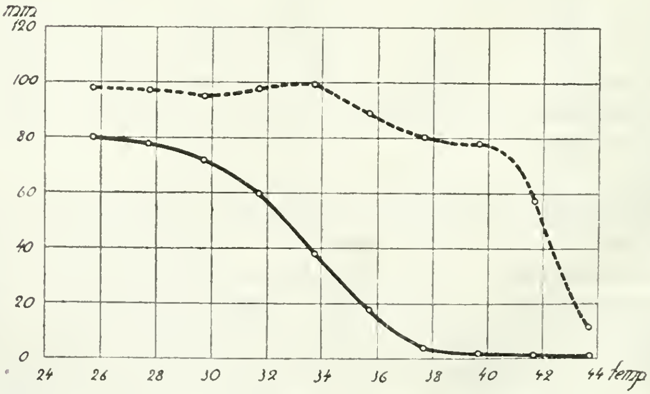


Fig. 41.

See fig. 41. The unbroken line — *unshaken* blood: the broken line — *shaken* blood.

This experiment shows once again the influence of the shaking. I will only give particulars of the appearance of the shaken curve. This curve begins to sink slowly at temperatures from and including 34°, but the sharp genuflexion of the curve does not begin until at about 41°, thus at a higher point on the temperature scale, than the curves of corpuscles being heated separately.

Experiment XVII.

Defibrinated horse blood was poured at the same height (200 mm) in 20 test tubes (23 cm. long and of 1·5 cm. diameter). The tubes were placed out in pairs at 10 temperatures given below, and shaken for some minutes in order to give the tests the temperatures of the respective thermostats. Thereafter they were hung up in vertical position in the thermostats. The sinking was measured after 30 minutes and gave the values stated below. One series was allowed to remain hanging, the other was shaken. When the heat-treatment had proceeded for 6 hours, the unshaken tests were also shaken for some minutes. The shaking was thereafter stopped for all the tests and the tubes were hung up vertically in their thermostats. The sinking was measured again after 30 mins.

Temp.	The sinking in both series at the beginning of the exp.		The sinking at its close in the unshaken	and shaken tests.
35·2° C.	100 mm	.99 mm.	15 mm.	92 mm.
36·1	100	101	4	89
37	95	95	1	87
37·9	102	103	1	86
38·8	100	99	0·5	79
39·7	103	103	0·5	73
40·6	101	102	0	59
41·5	104	105	0	17
42·4	104	105	0·5	11
43·5	100	100	2	4

See fig. 42. The thin unbroken line shows the average sinking in the two series at the beginning of the heat treatment. The broad lines at the end of the same; the broken — for the *shaken* tests; the unbroken — for the *unshaken* tests.

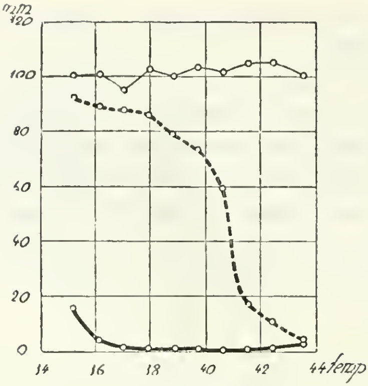


Fig. 42.

This experiment is distinguished from all the foregoing ones, inasmuch as even the sinking experiments themselves have been carried out at different temperatures. The suspension-stability of the corpuscles was measured at the same temperature as those at which the tests had been treated by heat. The curve for the shaken whole blood has its genuflexion in this case at about 40°.

Heat treatment of human serum and blood.

Experiment XVIII.

Defibrinated human blood received at therapeutical blood letting on a male patient, suffering from chronic nephritis. The blood was centrifuged. 10 ccm. serum were kept at each of the temperatures given below for 5 hours. 5 ccm. washed corpuscles were added.

The sinking in 2 hours and 14 hours.

Temp.	2 hours	14 hours
18·7° C.	50 mm.	110 mm.
25·7	44	110
27·7	35	98
29·7	25	87
31.7	15	74
33·7	8	50
35·7	4	30
37·7	2·5	21
39·7	1·5	17
41·7	0·5	13
43·7	1·5	14
45·7	3	25

Temp.	2 hours	14 hours
47·7 C.	14 mm.	77 mm.
49·6	69	125
51·7	85	125
53·7	100	120
55·7	94	128

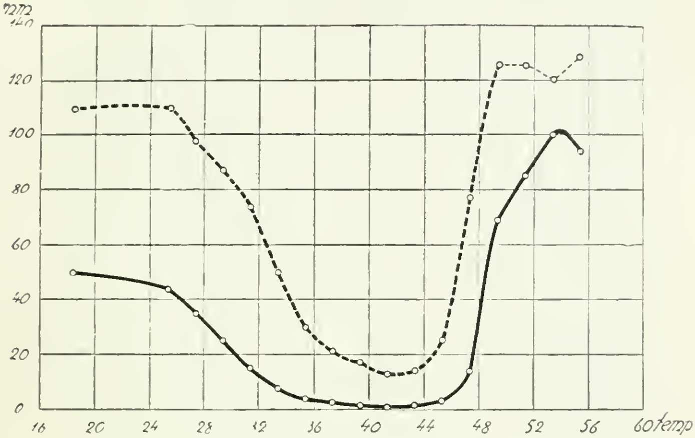


Fig. 43.

See fig. 43. The unbroken line gives the sinking after 2 hours; the broken line — after 14 hours. See also the photograph fig. 44.

Experiment XIX.

At a therapeutical blood letting on a male patient suffering from chronic nephritis 250 ccm. blood were taken up in 40 ccm. of a 4 % sodium citrate solution.

This was well-mixed and poured into 10 glass tubes which were shaken for 7 hours at each of the temperatures given below.

The sinking in 30 mins.

Temp.	mm.
17° C.	60
35·2	55
36·1	51
37	51
37·9	47
38·8	51
39·7	50
40·1	54
41·5	53
42·4	44
43·5	19

See fig. 45.

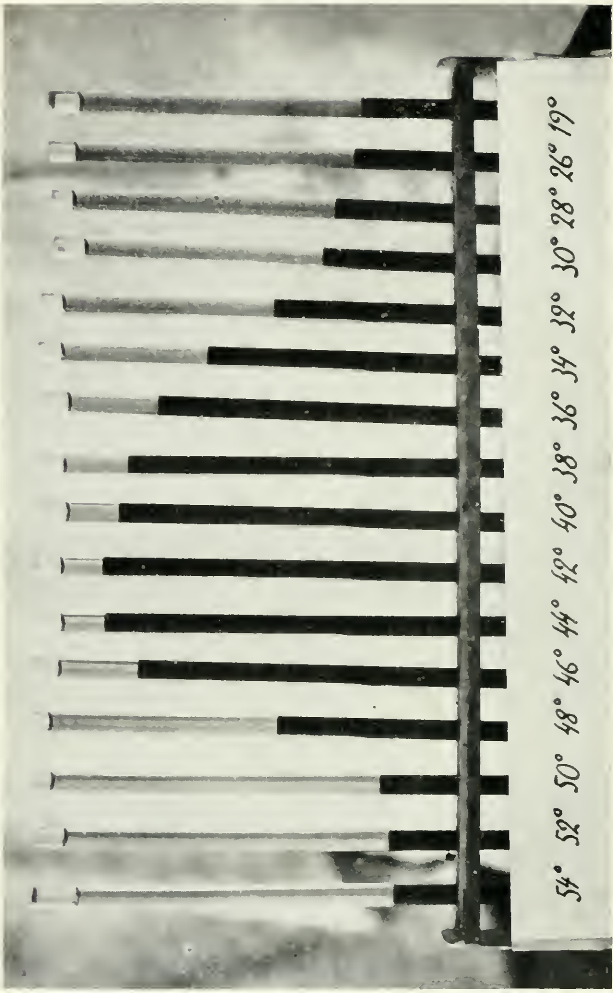


Fig. 41.

In the two curves of experiment XVIII we find again the above-mentioned temperature ranges obtained by treatment of horse serum. The effect of the coagulation temperatures in an instabilifying direction is here very strongly pronounced. The sinking speed at 53·7° is exactly double as great as in the non-treated tests. The agglutination at these high temperatures is likewise increased to a striking degree. If the explanation given above as to the cause of the increased agglutination and sinking speed within the coagulation temperature range is correct, then it seems to me that the cause of this increase being greater in human blood is to be found in the fact that the limits of the salt precipitation here lie more advantageously, so to speak, for an active globulin increase, because human serum is relatively richer in albumin than horse serum.

In the second of these two experiments, the whole blood was heated whilst being shaken. As will be seen from the fig., the stabilifying action within the body temperature range practically falls away. Not until a temperature of about 42° is reached, does the stabilifying action assert itself, and that very quickly at every degree of rising temperature. The genuflexion of the curve here lies at about the same place as in the horse blood experiment.

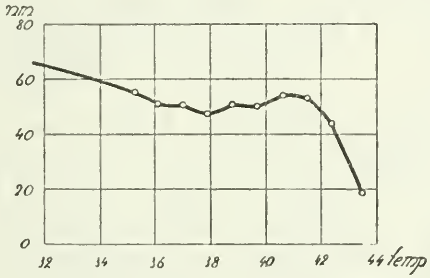


Fig. 45.

Discussion.

This research upon the temperature effects on the blood and its chief components is in several respects at such a preparatory stage that any detailed conclusions from the in vitro experiments cannot be transmitted to the conditions in the living organism. I will only indicate a few points of view.

The body-temperature of warmblooded animals is distinguished by the fact that, thanks to a complicated mechanism of heat regulation, it keeps exceedingly constant under normal conditions. Life can, however, continue under considerable und lengthy divergences from the normal state of temperature. But there are limits for these divergences, upwards as well as downwards.

As to the lower limit I have found the following statements in a survey by JANSSEN[1], concerning conditions in the human being. Temperatures below 33° are not so unusual as might be supposed, and can be sustained for hours without danger to life. Temperatures down to 23° and 25° have been observed in patients suffering from serious diseases, as well as in the healthy who have been exposed to chills, but they belong to the rarities. Statements as to the duration of these very low temperatures are lacking. We may, approximately, place the lowest temperatures for any long time compatible with life at about 30°.

The upper limit for the range of the non-perilous temperatures is sharper. NAUNYN[2] came to the following conclusions, emanating from his own and others experiments, in which healthy animals — rabbits and dogs — were employed and the rise in body-temperature was accomplished artificially by keeping the animals in thermostats: »Ueberhitzungen bis über 43° sind für die Säugetiere nach den jetzigen Ehrfahrungen schnell tödlich. Die Ursache des dann schnell erfolgenden Todes scheint die Entwickelung der Wärmestarre zu sein. Um wenige Decigrade geringere Steigerungen der Eigenwärme, zwischen 41 und 42° schwankend und gelegentlich weiter hinaus bis selbst zu 43° steigend, sind unschädlich ....»

As to human beings, NAUNYN bases the following opinion on experience from cases of sunstroke and feverish diseases. »Sehr wichtig ist es festzuhalten, dass die Grenze, bei welcher die Gefahren der Ueberhitzung beginnen, auch für den Menschen eine sehr streng gezogene ist. Wenige Zehntelgrade scheinen hierfür entscheidend zu sein, und wenn Temperaturen von ungefähr 43° gefährlich sind, so sind solche von nahe an 42° selbst bei längerer Dauer entschieden ungefährlich.»

The range for non-perilous temperatures for human beings should thus be placed between about 30° and 42·5°. The limits for the horse might possibly be placed somewhat differently on the temperature scale, as this animal has a normal temperature of about 1° higher than that of a human being. But in consideration of the correspondence which exists between rabbits, dogs and human beings, it is not likely that the horse shows any great divergence in this respect.

---

[1] JANSSEN. Ueber subnormale Körpertemperaturen. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Vol. 53. p. 247. 1894.

[2] NAUNYN. Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie. Vol. 18. p. 49. 1884.

In the results of those experiments where the serum had been treated by heat without being shaken, it seems to me that one finds this temperature range again. It corresponds to what I have called the *body temperature range*. The lower limit lies very approximately at about 30°, the upper limit, on the contrary, is exceedingly well-marked. In all the experiments — with horse and human blood — the curve is decidedly on the rise at about 42·5°.

Another point of interest in connection with these experiments is the great difference between the effect of normal body temperatures and fever temperatures.

The experiments with unshaken serum treated by heat, as well as the experiments with heated, shaken or unshaken corpuscles, show a great quantitative difference in the action between 37—38° on the one hand, and 40—41° on the other. The stabilifying influence asserts itself much more strongly at these latter temperatures. This circumstance is most striking with regard to the heat-treated corpuscles. In the majority of experiments, the sinking speed in those tests treated at 41°, for instance, is but a half or a third of the sinking speed of those tests which have been kept at 38°.

It may be remarked also that in those experiments in which the blood has been treated by heat and shaken there is in all cases to be found that the hihgest non-perilous temperatures (42°,5) and as a rule also the nearest lower ones produce a marked increase in the stability. From this point of view the observation is of interest that the blood in cases of sunstroke shows decresed rouleaux formation.[1]

Further I may call attention to another point. The question, which was continually in my mind during my first heating experiments, was this: What is the reason that serum or blood can be so definitely changed in stabilifying direction by being kept for a few hours only at temperatures which do not occasion such a change in the living organism? There must, I thought, exist one or more circumstances which in a pregnant woman, for instance, or in a horse, hinder the stabilifying action of the body-temperature from asserting itself. It is true, that the blood intra vitam is under countless influences which cannot be reproduced in the glass experiment. But if *one* of those circumstances under which the blood in the living organism is labouring be introduced, when carrying out the glass experiment, namely the movement within the fluid, brought about by shaking, then the stabilifying action of the normal body-temperature falls away altogether as far as the serum is concerned, and practically so with regard to the blood. Thus I believe that we may conclude that the *movement within the fluid* has an important influence on the properties of the blood.

---

[1] See ALLBUTT and ROLLESTON, System of Medicine, Part. 2, Vol. 2, p. 779, 1907.

Summary.

The suspension-stability of the blood (i. e. agglutination and sinking speed of the red corpuscles) is changed when the blood or one of its chief constituents are kept for some hours at different temperatures.

The agglutinating power of serum and plasma is reduced by heat treatment at temperatures between about 30° and 48°. This effect, which is strongest at a temperature of 42°, does not occur if the serum tests are shaken during the heat treatment.

Higher temperatures than 48° increase the agglutinating power of serum and plasma.

The agglutinability of the red corpuscles is reduced by heat treatment at temperatures between about 36° and 46°. The maximum of this effect is produced by the last mentioned temperature. 48° and higher temperatures give hemolysis. The reduction of the agglutinability of the corpuscles by the abovementioned temperatures is not prevented by shaking.

If defibrinated blood or citrate blood in its entirety is treated by heat at different temperatures and shaken during the treatment, the agglutination of the red corpuscles becomes considerably reduced at temperatures higher than 40°—42°.

(From the Medical Clinic, Lund. Professor K. PETRÉN).

Studies in arthritis deformans and other forms of chronic rheumatic diseases of the joints.

By

KARL PETRÉN,
in collaboration with Dr. RUTH JOHANSSON.

For many years numerous cases of chronic rheumatism of the joints have been treated at the above Clinic, and among them not least cases, which presented deformative changes of the joints. These forms of disease are certainly not »actual» in the sense that they stand in the foreground of scientific investigation or are often treated of in the medical literature of the moment. Yet by their frequency and by the great extent to which they involve invalidity for those who suffer from them, these diseases seem to me to be now as always of great interest, and I have never ceased to give careful attention to the study of them.

In so doing I have found that these forms of disease, including those with obvious deformative changes, need by no means present any evidently bad prognosis, but that in most cases of the kind an amelioration, and often a very considerable amelioration, may be attained. In order to arrive at this result, however, great perseverance in the treatment is required. In regard to the treatment which it is best to give these patients I need only say a few words. We are all agreed that the active therapy must take the form of physical treatment, on the one hand heat, — both in the form of warm baths in one of the many ways in which these may be administered and also in the form of local application, preferably diathermic — and on the other hand massage, preferably in association with passive movements. I content myself with these bare indications of the general lines of treatment to be adopted in the case of these forms of disease, and pass on to a nosographical treatment of a few points in regard to the chronic rheumatic affections of certain joints, beginning with Arthritis deformans of the hip-joint.

Arthritis deformans of the hip-joint.

This disease, as we all know, formerly bore the name of Malum coxae senile. It has been clear to me for a long time that this name is not at all appropriate, for I have always observed that the disease has its beginnings before senility and also very often appears bilaterally.

Since I have annually had not a few cases of this disease under treatment at the Clinic, it has occurred to me that a working up of our material might perhaps help to give an answer to the questions implied above, namely as to the age of the patient at the time of the appearance of the disease and as to the frequency with which the complaint appears bilaterally. At my suggestion one of my assistants at the Clinic, Dr. RUTH JOHANSSON, who has worked with me for several years, has consented to help me by working up our material in regard to these questions.

It proved that during the ten years in which I have been working at the Lund Clinic (1910—1920) 103 cases of socalled Malum coxae senile have been treated there. In this number are included only cases in which the Arthritis deformans confined itself exclusively to the hip-joint. The by no means infrequent cases in which an Arthritis deformans of the hip-joint is associated with a corresponding affection of other joints, i. e. cases of Arthritis deformans of the type usually described as polyarthritic, are accordingly left entirely out of consideration.

We turn first to the question of the age of the patients with this disease. Dr. JOHANSSON has noted the ages of the patients both at their admission into the Clinic and at the first appearance of the disease. Obviously it is the latter point that is of real importance. The result of this investigation is here given.

Ages (years)	<35	35—39	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69	>70
No. of cases in which the disease had begun to appear at this age[1] .	5	3	15	15	20	12	19	8	5
No. of cases which were of this age on admittance to the Clinic . .	2	1	5	10	17	22	23	7	16

Experience therefore shows that Arthritis deformans of the hip-joint is by no means a senile disease. If it is desired to express the result somewhat more briefly than in the table we may say that the disease

in nearly 1/10 of the cases (8 %) had already appeared before the age of 40,

in 37 % of the cases before the age of 50, and

in 68 % of the cases before the age of 60.

Only in exceptional cases is the appearance of the disease delayed till the age of senility, namely only in 5 cases after 70 years of age (5 %); and even if the age of senility be reckoned from 65 years — which can hardly be considered as justified — still not more than 13 % of the cases are of a »senile» age.

On the other hand this disease if of course by no means seldom found present at a senile age. This fact however is of no importance, for the same must be the case with every disease which has not the effect of shortening life — and that quite independently of the date when the disease in question had its beginning.

In regard to the *bilateral character of the symptoms* in this disease Johansson has found the following.

In 61 cases we have been able to establish the bilateral character of the disease both by external examination and by the X-rays.

In 8 cases where tke external examination only showed affection of one joint the X-rays showed the bilateral character of the disease.

In 6 other cases the X-rays showed the bilateral character of the disease, but the patient's hospital-sheet only gave statements as to the external examination in the case of one of the two hip-joints.

In 9 cases the external examination showed the bilateral character of the disease: but the X-rays were only applied to one side, namely the side where the symptoms had most strongly appeared.

---

[1] In regard to one case the history of the disease does not give the statement in question.

In 3 cases the external examination showed the bilateral character of the disease, but the X-rays (carried out on both hip-joints) allowed of the establishment of a modification only on one side.

In 3 cases the external examination showed the bilateral character of the disease, but the X-rays (carried out on both sides) did not allow us to establish with certainty anything abnormal.

In 9 cases both the external clinical examination and the X-rays showed only a one-sided affection of the hip-joint.

In 3 cases the external clinical examination showed only a one-sided affection: no examination with X-rays was undertaken in these cases.

In 1 case the external clinical examination showed only a unilateral affection, whereas the X-rays gave a normal view.

Combining the results of this investigation we see therefore that *a double-sided affection of the hip-joint was established in 90 cases, and that only in 13 cases was this not so.* This result may also be expressed thus: In Arthritis deformans of the hip-joint (without any affection of other joints of the body) it may be established, with very few exceptions, that *both* joints are affected by the disease. In 3 of the 13 cases which in our material constitute these exceptions the investigation was incomplete (no X-ray examination was undertaken). It is therefore quite possible that if this examination had been carried out the double-sidedness of the disease would have been established in these cases also (or in one or two of them).

On the other hand there is the obvious possibility that in those cases in which the affection of only one hip-joint could be established the disease might show itself later in the other hip-joint also. If we consider the ages of the 10 patients with only one-sided symptoms (and with complete skiagrams) at their admission into the Clinic, we find that 4 of these cases (40 %) were of the age of 35—49, while out of the total number of cases only 18 (17,5 %) were of a lower age than 50. Three of the 10 cases mentioned were of the age of 50—54. We therefore reach a lower age than 55 in 70 % of these cases, as compared with 34 % for all the cases put together.

Calculating the average age of the cases on their admission into the Clinic, we find, for the 10 cases with only one-sided symptoms 53,7 years, and for those with double-sided symptoms 57,5 years. The difference may perhaps appear but slight — I admit that it is smaller than I should have expected from the above quoted figures of the table. But if we consider the question of the duration of the disease before admission into the clinic in both these different categories of cases, we find the following: *The average duration of the disease proves to be 2,3 years for the (10) cases with only unilateral symptoms, but for the cases with bilateral symptoms as much as 4,6 years.*

The fact that these patients for whom only one-sided symptoms were established were of a somewhat younger age than was on the average the case with those who had symptoms on both sides may be taken, to a certain extent, to imply that the double-sidedness of the disease might appear later in these cases also, or at least in some of them. But this conclusion is assisted to a far greater extent by the fact that the duration of the disease in the cases with only unitateral symptoms is far shorter (actually, as it happens, just half as long) than the duration of the cases with bilateral symptoms.

The conclusion is, therefore, that *Arthritis deformans of the hip-joint is as a rule a disease of bilateral character*, and the question whether there are any exceptions to this rule — having regard also to the later course of the disease — I must consider as not yet decided. In order to obtain an answer to this question it would be necessary to continue the observation of these patients longer than has here been the case.

A study of the above figures further yields the following result from a purely nosographical point of view. In 8 cases the double-sidedness of the disease was shown only by the X-rays, and not by the external clinical examination. In 3 cases the opposite holds good, i. e. bilateral symptoms are established by the external clinical examination but the X-rays show changes on one side only; in 3 other cases the bilateral character of the disease is established by the external clinical examination but the X-rays shows no changes in either of the two joints. Finally, in one case the X-rays test proved negative when the external clinical examination had established an affection of the one hip-joint.

The conclusion is, therefore, that the X-rays and the external clinical examination, as compared with one another, are to be regarded as almost equally sensitive in the detection of the first appearance of Arthritis deformans, since in some cases (8) the X-rays, but in others (7) the external clinical examination, proved to be the most delicate means of revealing the affection of the hip-joint.

In the above I have merely spoken of »the external clinical examination»: a few explanatory words must now be devoted to this phrase. I regard as the decisive investigation that of the mobility of the hip-joint. As early as 1909 I had already concerned myself with the appropriate method of carrying out this investigation,[1] and am now able to confirm in all respects the statements made by me at that time. Above all — and this applies to all cases of diseases of the joints in general — I must emphasize the extreme importance of proceeding, in examination of the mobility, to the very last degree of movement of which the joint in question is capable. Accordingly, when the flexion of the hip-joint is to be tested, we must not content ourselves with bending the joint to 90°, since very many cases of limited flexion of this joint, and therefore also of Arthritis deformans of the same, will then escape our notice, but we must remember that this joint commonly admits of flexion to nearly 135° (POIRIER),[2] and according to my clinical experience not seldom even somewhat further, up to 150°.

My method of testing the rotation of the hip-joint is to place the patient on his back and bend the hip- and knee-joints to about 90°; the position of the leg as rotation is carried out then gives us the degree of the latter very clearly. I usually perform abduction also with the patient in a supine position, the foot being placed on the bed a little to the side of the other knee and the knee being then drawn down laterally. With good mobility of the joint the upper and lower leg may be brought almost to the horizontal plane. But on the other hand I admit that the abduction can quite well be tried with the patient in a sitting position, the hip- and knee-joints being bent to about 90° in this case also.

This method of testing the mobility possesses, as I have also maintained in my paper of 1909 the advantage that abduction and rotation are tested in a bent position of the hip-joint, when the movements in question are able to be carried out to a greater extent than with the hip-joint extended (Poirier). It is quite clear to me that a function of this nature should be tested under circumstances such that the function attains its greatest development; only thus can we attain a method of investigation of the highest degree of delicacy.

---

[1] Review ef Neurology and Psychiatry, Edinburgh, May 1909. Cp. also Revue de médecine, Sept. 1910.

[2] POIRIER, P. et CHARPY, A., Traité d'anatomie humaine, T. I., 1899.

In nosographical respects I may give it as my experience that the rotation outwards and the abduction are often the first movements to show themselves impaired: a quite slight diminution of the flexion may however also be present from the beginning. As a rule no obvious disturbance of the gait appears immediately. In fact it is quite astonishing, when one has gained somewhat more extensive experience of this disease, to note how often a considerable limitation of the mobility of the joint can be established and yet the patient can walk, and even though with a slight limp, yet with by no means little steps.

In judging the excursion of the joint in the different directions one should however have regarded to the influence of the age upon the mobility. It is quite true that there are patients at an advanced age who have preserved quite well the mobility of the hip-joint as well as of other joints. But on the other hand it must be admitted that in not a few persons, when they have become older — let us say over 60 or 70 — one cannot succeed in inducing the movements in question to the same extent as is the rule at an earlier age. My experience has shown, however, that here too, among the different movements of the hip-joint, rotation outwards and abduction are usually those that suffer, although no reason may be found for assuming the presence of an Arthritis deformans. When the mobility is quite well developed rotation outwards is not seldom reached up to 60°, or sometimes even a little farther, but at a more advanced age we can as a rule get no farther than 45° or even a little below. Much lower one should not come without there being pathological reasons, and in that case very often Arthritis deformans.

From a nosographical point of view I might add that the first sign of the presence of the disease here dealt with is not always an obvious impairing of the mobility, but the phenomenon that the quite extreme movements of the joint cause the patient pain. Then there comes as the next stage in the development a limitation of the mobility which is only quite slight to begin with and indeed, as we have said, applies, at first only to certain movements.

Only by holding fast to these rules for the examination and for the judging of its results can we arrive at the diagnosis of the early forms of this disease, and only when the cases of this kind do not escape our attention can we rightly estimate the characteristics of the disease in the various stages of its development and arrive at a proper understanding of its real course or finally at a correct knowledge of its prognosis.

To this it may perhaps be objected that if only such small signs are demanded for the diagnosing of Arthritis deformans of the hip-joint, we enter a region in which the diagnosis becomes uncertain. The answer to this objection is easy to give: if the above figures are studied it will be seen that with very few exceptions our cases were controlled by means of the X-rays and that the radiogram, with only a few exceptions, confirmed the diagnosis given as a result of the external clinical examination. Comparing the results of the external clinical examination on the one hand and of the radiogram on the other, we actually find, on reckoning up, that the diagnosis of Arthritis deformans for 157 different hip-joints, given by the external clinical examination, was confirmed by the X-ray tests, that only for 8 hip-joints had I been able to diagnose Arthritis deformans by means of the X-rays when the external clinical examination revealed nothing of this, and that again only in the case of 10 hip-joints was I able to diagnose Arthritis deformans through the external clinical examination when no affection was revealed by the X-rays. I need hardly point out that the »external clinical examination» always preceded the examination with X-rays and that this second examination was only decided upon if the former gave grounds for it. The suspicion that in the external clinical examination I had based the diagnosis upon insufficient grounds could therefore only be entertained in the case of the 10 joints mentioned in which this method of examination had proved to be more sensitive that the X-rays and not in the case of the other 165 joints.

However what I have said in regard to the grounds for diagnosing Arthritis deformans in accordance with the examination of the mobility of the joint based just as much (and on account of the great number of these cases naturally even more) upon my experience in the examination of the 157 hip-joints for which the X-rays confirmed the diagnosis as upon the examination of the 10 joints for which this was not the case.

In view of my fairly wide experience in this domain and of the careful attention which for many years I have always devoted to this diagnostic problem, I think that the rules here given for the diagnosing of this disease may be considered to be quite justified.

As far as *the treatment of this disease* is concerned, I lay by far the greatest stress upon *the passive movements of the hip-joint.* Certainly I always use at the Clinic in these cases warm baths of various kinds, and that very frequently (every day), while I also very often administer some salicylates *per os* and give the patient massage. But for me the passive movements are the principal thing. These should be performed quite intensely. I find it only right and also necessary in order to obtain a good result that these movements should be so powerful as often to cause the patient no small degree of pain. The only point to note is that the pain should disappear either immediately or very shortly after treatment. Should this not be the case, one must proceed more carefully.

In the treatment the movements should be performed in the various directions, and one should therefore not be content with flexion but should also carry out rotation and abduction. However it is my opinion that the circumduction of the hip-joint is not to be recommended, since this movement causes great pain without involving any corresponding advantage.

The results of this treatment of the disease in question are as a rule quite considerable — of course under the assumption that the disease has not developed *too far.* But in most cases of this nature it has been my experience that quite considerable improvement has been attained. If the morphological changes that appear on the X-ray examination are alone taken into consideration, it must of course be admitted that no diminution of the anatomical changes is to be expected. Quite so, but the main point for these patients is not what the skiagram shows us but the degree of the functional disturbance. The patient has gained something if his faculty of moving the joint in question has improved. Reviewing in thought my own personal experience, I must say that in almost all cases of this nature I have attained some such improvement, and very often an improvement to a very marked degree. I have noticed how, when the patients came into the hospital, they complained much of pain and could walk only a very little and with a pronounced limp; they have been treated in the fashion described above, and when they left the hospital most of them complained no longer of pain either when in motion or at rest, they could walk quite well with much longer steps than before, and with quite a different speed, and limped only a little.

Again, if we test the mobility of the particular joints under these conditions, we find that as a rule the power of motion in the different directions is more or less — sometimes even considerably — improved, that is to say the actual improvement brought about by the treatment shows itself not only in walking, but also in the direct testing of the functions of the joint.

In this connexion I may briefly give the history of the following patient, since it appears to possess great interest from theoretical points of view also.

N. L., cowherd, aged 62. Received into the Medical Clinic on July 13, 1920 (no. 1114/1920).

For »several years» pains in the left hip-joint. From Christmas 1919 the patient's condition grew worse, with severe pains extending into the leg and even down to the foot. The stiffness of the hip-joint had gradually increased, so that latterly the patient had not been able to put on his own stockings. Severe pain also in the night-time.

During the latter half of the year he had also noticed a certain stiffness of the right leg. Until his reception into the hospital he had none the less continued his work.

Status on admission into the clinic: — When the patient is placed on his back, a lordosis of the lumbar vertebral column takes place, and the left leg lies rotated outwards and in a somewhat abducted position. If an attempt is made to move the hip-joint, the pelvis always follows the movement and every attempt causes great pain. In view of this it cannot be said that any real mobility of the hip-joint exists.

The right hip-joint may be bent to 110—120°. The sum of the rotation outwards and inwards here corresponds to about 50°; the sum of the abduction and adduction is also about 50—60°. Pain is caused if a movement of the joint is performed to its whole extent. The patient can walk only with great difficulty, and with a strong limp. In so doing he holds the left leg rotated outwards and bent a little at the knee-joint.

The X-ray examination gives a pronounced Spondylitis deformans of the lumbar vertebral column with considerable bony outgrowths at the edges of the vertebrae, most pronounced between the second and fourth lumbar vertebra. There further appears an increase of the concavity in the sides of the lumbar vertebrae.

In the left hip-joint there is found an evident deformation of the normal shape of the caput, in fact a considerable flattening of the caput. Further the existance of newly-formed bony tissue at the lower edge of the caput is indicated. The cartilages are considerably atrophied above, and the caput is situated high in the socket and is also partly in the position of subluxation.

The X-ray examination does not establish any certain change in the right hip-joint.

The patient was treated in the usual fashion, as described above. To our great surprise we observed that the mobility of the left hip-joint was considerably improved and the other symptoms of the disease reduced accordingly.

In the middle of October it was found that the right hip-joint could be bent almost to the normal extent. A certain abduction of the left hip-joint could now be established. The flexion of the left hip-joint was now possible to 60°. In walking, patient limps only to a slight extent.

On October 20 the patient left the hospital.

In this case on the admission of the patient into the hospital no mobility of the left hip-joint was with certainty established, and accordingly the conclusion might easily have been drawn that it was a case of genuine anchylosis and that nothing could be done. I myself was then absent from the Clinic and therefore did not see the patient at this time, but fortunately my substitute and colleague, Dr. Stenström, did not let himself be intimidated but employed the passive movements and other therapeutic measures usually adopted by us in this form of disease. The result has considerably surpassed everything that could have been expected, the patient's ability to walk has been wonderfully improved and the same is also the case with the mobility of the hip-joint.

How are we to explain this case and the unexpected *amelioration* of the symptoms? When we find ourselves faced with an instance of this sort, in which the faculty of movement is in so marked a degree improved, we must conclude that the limitation or almost complete cessation of the power of movement is not due — as there may originally be good grounds for supposing — or at least is not exclusively due, to a pure anchylosis. It is indeed my experience, from daily observation, that the mobility of the hip-joint in the presence of Arthritis deformans can be improved to a considerable degree: but when from an almost complete cessation of the power of movement we attain such a marked improvement as is here the case, the result is quite unexpected. In order to explain it, as I think, we must accordingly conclude that a very decided limitation or almost complete cessation of the power of motion in such cases is not only due to anatomical changes, but is also to be explained on the assumption of functional disturbances. But how are these functional disturbances to be understood? Only in one way, namely by the assumption of a functionally caused fixation of the joint i. e. by *assuming that there is a reflectory contraction* of the muscles which move the joint, and that this contraction may gradually be induced to disappear as a result of the treatment.

After careful testing of this case I must therefore conclude that it argues in a quite decided fashion that such a reflectory fixation of the joint may occur. The practical lesson taught by the case is therefore that even in cases of complete or almost complete immobility of the joint we must not always assume that nothing can be done, but that here too rather powerful passive movements of the joint in question may be undertaken and that this process may sometimes lead to important results.

It should of course be added that the X-ray examination will as a rule reveal the presence of a genuine anchylosis; in that case the treatment must be modified accordingly.

Just at the present time, however, we have received into the clinic a man aged 77, with Malum coxae senile, in the case of whom no bending of the left hip-joint (without accompanying movement of the pelvis) could be performed and for whom the X-rays showed the following: — Caput femoris totally destroyed: the collum leans with one plane surface and »obviously with complete synostosis» against acetabulum which is deformed in the corresponding way. I therefore did not prescribe any passive movements for this joint but did so for the joint of the right side, where the disease had not developed so far. After a few days, however, the old man gave me to understand, that he strongly wished to have treatment cf the left joint also, and I yielded to what I thought was only a mental indication, warning the attendant who treated him that the attempt at movement should not be made except with care. The man was content. But very great was my astonishment on finding, when I undertook to test the mobility of the joint after a certain time, that it could be bent quite obviously to 20—30° without the slightest accompanying movement of the pelvis.

The patient, of course, still has difficulty in walking, being able to walk only slowly, with small steps, and with the help of two sticks, but nevertheless this is a decided improvement if compared with his state on admission into the clinic.

For the future, therefore, I cannot abide by the point of view expressed above, however surely based it may theoretically appear to be, but even when the X-rays suggest an anchylosis I shall also permit treatment with passive movements, although certainly with every precaution.

Remarks on chronic »rheumatic» affections of the shoulder-joint.

Comparing this joint with the hip-joint, we see that, even leaving out of account their analogous situation, the hip-joint and the shoulder-joints are intimately related in one respect, namely that they have the greatest mobility of all the joints of the body, although certainly the mobility of the shoulder-joint is even greater that that of the hip-joint. It is in a certain agreement with this fact that by far the most important phenomenon in the chronic »rheumatic» diseases of the shoulder-joint is the limitation of the mobility of the joint. Beyond this, however, the similarity with the chronic affections of the hip-joint does not go.

We are all well aware that the »rheumatic» affection of the shoulder-joint is extremely common at a somewhat advanced age. I hardly think that any other chronic disease of the joints is so common. A word or two as to *the symptoms of this disease.* These patients of course complain of pains which are localised in the region of the shoulder but also extend a little below, even right down to the elbow-joint. When we proceed to examine the mobility of the joint we always find — as has already been stated — a considerable limitation of the power of motion.

Now a few words as to *the method of testing the mobility of the shoulder-joint.* As far as my knowledge goes, the method most often employed in testing the mobility is to attempt to bring the arm to a vertical position pointing upwards. There is however another method, which for a long time I have commonly employed for this purpose and which seems to me to be far superior to the former. The arm is abducted to 90°, so that the upper arm is brought to the horizontal position, and then the rotation of the shoulder-joint is performed with the elbow-joint bent to 90°. Thus the position of the fore arm will show very distinctly the degree of the rotation. We all know (and anyone can make the experiment for himself) that under normal conditions the rotation of the shoulder-joint can be performed to 180°, so that the lower arm can be brought from the vertical position pointing downwards to the other vertical position pointing upwards.

In the chronic »rheumatic» diseases of the shoulder-joint the rotation of the joint is strongly limited, taking place only to 90°, or even somewhat less, instead of the normal 180°. The attempt to perform the rotation causes a considerable degree of pain, and particularly if an attempt is made to overcome the resistance against the rotation.

Passing over to the direct examination of the joint, we find as a rule that pain is caused by pressure on the joint whether we try to find the head of the humerous by palpation directly from behind, through the muscles, or directly from the front, through the muscles there, or also from the arm-pit. Very often also extreme tenderness can be found in the muscles in the neighbourhood of the shoulder-joint: this however is not invariably the case.

Hardly any other symptoms are shown in the chronic »rheumatic» diseases of the shoulder-joint. On inspection of the region of the shoulder we find as a rule no change. And when we turn to the X-ray-skiagrams in these cases we hardly ever find there any visible change either of the articular surface of the humerus or of the cartilage. In cases of this nature I have indeed very often had an X-ray examination carried out and have been struck by the fact that I have hardly ever been able to see the signs of any deformative process on the plates. However common the pronounced limitation of the mobility of the joint may be, in the X-ray plates the joint is almost always perfectly normal. In fact, it has only happened to me in a few isolated cases that the X-ray examination has reported a possible indication of a deformative process.

The contrast between the chronic »rheumatic» diseases of the shoulder-joint and those of the hip-joint is therefore very strongly pronounced in this respect. *In the case of the hip-joint, whenever any more evident limitation of the mobility has been present, we have always been able to establish a deformative process on the X-ray-skiagrams of the joint: in the case of the shoulder-joint it is quite the usual thing to find an extremely pronounced limitation of the mobility, and yet the skiagrams of the joint hardly ever show any morphological change.*

In regard to the shoulder-joint I must emphasise the well-known fact that whenever for any reason — these reasons are of course to be described as external causes, regarded from the point of view of the joint itself — a person has not been able to move this joint freely for a certain time, a greater or smaller limitation of the mobility of the joint is the consequence. At a somewhat later age — let us say after the age of 50 — this consequence quite normally follows under the given conditions. (If the individual is a little younger, the limitation of the mobility of the shoulder-joint under these circumstances by no means follows with the same regularity). This is true whatever be the reason why the joint has not been able to be moved to the usual extent — whether it be a traumatic injury, which has affected some part of the arm and in consequence of which the arm has been kept more or less immovable at the shoulder-joint, or any other cause, such as maiming by a hemiplegia, etc.

Limitation, and indeed decided limitation, of the mobility of the shoulder-joint is therefore an extremely common phenomenon. Since the case of limited mobility of the shoulder-joint which is a consequence of the holding of the joint in rest has nothing to do with any primary disease of the joint, the presence of pain may here be lacking. There may also be no tenderness in the joint upon palpation. On the other hand these phenomena may appear later, secondarily to the original condition (where the limitation of the mobility of the joint constitutes the only disorder). It seems to me justifiable under these circumstances to assume that an affection of the joint or its neighbourhood has secondarily appeared.

In regard to *the therapy* both of the chronic »rheumatic» diseases of the shoulder-joint and of those cases of more simple limited mobility which are the result of the above-mentioned external causes, the administering of heat in every form, including diathermy, is here also of the greatest importance. However I cannot now enter into details. Massage here plays more important part than in the treatment of the chronic affections of the hip-joint, since the shoulder-joint, as anatomical observation teaches us, is more easily accessible to the massage. Here too however — and herein lies another point of agreement with the case of chronic Arthritis of the hip-joint — *the passive movements of the joint play the most important part.* Further, it applies here also that the movements should be powerful, for we need not be at all afraid of thereby causing the patient pain.

It is advantage, when the mobility is not too strongly impaired (for otherwise it is impossible), to let the patient hang by his hands, when the weight of the body will help in bringing the arms into a vertical position pointing upwards, i. e. in bringing about the complete extension of the joint in this direction. This form of treatment possesses the further advantage that the patients can easily make the arrangements necessary for it in their homes, so that they themselves can perform the treatment and can thus continue for an indefinite period after the conclusion of the medical treatment of an articular disease of this nature. The other movements of the joint must be performed by a specially trained person.

The prognosis of these various forms of disease of the shoulder-joint — both the simple impairing of the mobility and the chronic »rheumatic» affection — is with proper treatment good. According to my experience it is to be expected in almost all these cases that we shall be successful in attaining approximately normal conditions again. The process may indeed take rather a long time, and it is in general absolutely necessary to secure for the patient genuinely expert treatment. On the other hand it is of course clear that the restoration of the function is more easily and certainly effected if the disease of the joint or limitation of its mobility is not of too long standing. If it has gone on for a *very* long time we must of course reckon with the possibility that we shall never be able to restore the normal function of the joint.

There remains only one question to be dealt with, and that is what is the disease that is in fact to be assumed for all these very common cases of the two kinds of functional disorders in the shoulder-joint that have been mentioned above? The X-rays have helped us to establish that there are no morphological changes of the bones of the joints. The possibility of an exudate in the cavity of the joint is also excluded as a result of the X-ray examination. As far as I am aware there exist no pathological-anatomical reports of this form of disease, which has not the slightest influence upon the duration of the life. We might indeed regard it as possible that we have here to do with an inflammatory affection of the capsule of the joint: but since the X-rays reveal no exudate and palpation discovers no swelling of the capsule itself or of its surroundings, we have no very firm grounds for the assumption that the disease is a genuine inflammation of the capsule of the joint. Naturally it cannot be denied that this assumption may be correct in certain cases.

But if an inflammation of the capsule of the joint is not present where are we to look for the cause of the symptoms? The most natural thing is to assume an inflammatory affection of the pericapsular conjunctival tissue, of the muscles surrounding the joint, of the attachments of the tendous or perhaps also of the mucous bursæ here present. But I think it not unimportant that we should realise quite clearly that in regard to this point we have no real knowledge. I can contribute nothing to the solution of the problem, but can only refer to the actual state of affairs.

Sometimes — by no means often — it has happened that upon the X-ray examination of cases very similar to the above we have been able to see lime-shadows in the neighbourhood of the joint. Our radiologist at the hospital, Dr. EDLING, who has no small experience of these changes, will shortly deal with them, and I therefore enter no further into this question here.

Brief remarks on Arthritis deformans of the knee-joint.

I have also a few words to say on the chronic »rheumatic» diseases of the knee-joint. Here, as we all know, the presence of an exudative process is a very common phenomenon. In the case of the hip-joint we do not certainly know of the occurrence of any other kind of chronic »rheumatic» disease than Arthritis deformans. As far as the knee-joint is concerned, however, we are all well aware that we can very often diagnose a so-called simple rheumatic disease in which we can establish the thickening of the capsule or the exudation in the knee-joint and in which the X rays not show us any morphological changes of the joint.

On the other hand the X-ray examination very often brings to our knowledge the presence of a deformative process. Usually, it is true, we have to do with changes of only a slight degree, such as a sharpening of the edges of the joint-surfaces of the tibia or the formation of a genuine outgrowth at this point, or else a quite slight formation of new-bone-tissue close by the edge of the surface of the condyle of the femur, or a corresponding slight development of bony projection at the eminentia intercondyleoidea.

Of recent years I have observed and treated a long series of cases of this or a similar nature, especially at the Clinic. The reason why I now refer to this form of disease is that in cases of this sort I have very often seen *a considerable amelioration* follow as the result of the treatment. However, I have not devoted any systematic study to the development of the morphological changes of the radiogram of the joint in these cases, since I have as a rule contented myself with establishing the presence of the deformative process on the admission of the patient into the Clinic, without having any X-ray examination carried out later. Whether these morphological changes of the surface of the joint have undergone a retrograde development I am therefore unable to say with certainty: but in other respects I have carefully followed the condition of these patients. Thus I have very often noticed how the original — perhaps considerable — swelling of the capsule has gone down, an exudation in the cavity of the joint has ceased, a considerable degree of tenderness in the joint upon palpation has vanished, a slight contraction of the joint (i. e. the patient's inability to stretch it out completely, perhaps only to 150—160°) has been made to disappear, and the power of bending the joint, which was often considerably restricted and involved a great degree of pain, has been so far improved that the movement could be performed to the normal, or almost normal, extent, and that without causing any pain. The patient, who originally could not walk at all or else only slowly, and with short steps, limping and in great pain, has been restored to pretty nearly normal conditions in this respect.

This through, one might almost say complete, change in the clinical aspects of chronic affections of the knee-joint with the deformative process developed only to a slight degree I have very often seen: such cases are constantly recurring among the patients admitted to the Clinic. On the other hand, when the morphological changes on the radiogram as a consequence of the deformative process have developed much farther, the prognosis becomes more uncertain; we may perhaps arrive at a considerable amelioration of one or another symptom, but not of all together.

One word further about the contraction of the knee-joint. No change of a joint is more fateful or dreadful in its consequences to the individual. When once the contraction has reached a certain degree (and it need not be very far advanced), and especially when it has developed on both sides, walking soon becomes practically impossible. No more important task can therefore be set before our therapeutic energies than the combating of this contraction. In a great majority of these cases, however, we shall succeed mastering the contraction, even when it has developed to a considerable degree.

I take as example one case which at the present time (Oct. 1920) is being treated at the Clinic. A woman, now 58 years old, with an Arthritis deformans which had spread to several joints and had existed for 3 years, came into the Clinic in the year 1911 with a strongly pronounced contraction of the knee-joints, and had then been practically unable to walk for $1^1/_2$ years. The contraction of the knee-joints was overcome during the treatment at the Clinic at that time, and the patient was restored to facility in walking.

She was afterwards treated at the Clinic twice in 1912, once in 1913, and once in 1914, and the last time the treatment succeeded so far that her walking became practically normal. The patient's condition then remained pretty well unchanged until 1918, when it became somewhat worse. In that year she was again treated at the Clinic.

Surveying the course of the disease in this case we find that this patient, who for $1^1/_2$ years had not been able to walk, had had the power of walking restored to her at the Clinic 9 years previously, and that she herself during the intervening 9 years had preserved this power well, although otherwise she had certainly not got rid of her polyarticular Arthritis deformans, notwithstanding the fact that this was reduced every time during the different periods of her treatment at the Clinic.

Little need be said as to *the treatment* of this disease of the knee-joint. We must continue with great perseverance the treatment with ordinary warm baths (all kinds are to be used) and with the application of local heat (including diathermy), and we must similarly persevere in massage, and just because the knee-joint is so completely accessible to the treatment by massage, I believe that this plays a very important part in combating this form of disease. But whenever we have to do either with a contraction, i. e. with a more of less pronounced inability to stretch out the joint, or with a restriction of the power of moving the joint — which is in general the case in Arthritis deformans — the passive movements are of the greatest importance. Here too we must not be afraid — at least when we are trying to stretch out the joint — or performing the passive movements with such force as perhaps to cause the patient considerable pain. Finally I will only call to mind the fact that the treatment with little sand-bags, as so commonly practised is an important aid in overcoming the contraction of the joint. I would add that the treatment of the chronic affection of the knee-joint should be just the same whether we have to do with Arthritis deformans or with a so-called simple rheumatic arthritis without deformation of the bones of the oint.

Zur Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese der Lumbago und ähnlicher Rückenschmerzen.

Von

Dozent Med. Dr. **FOLKE LINDSTEDT,**
Stockholm.

In einer früheren, in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit (Über die Ätiologie und Pathogenese der Ischias. 1919), habe ich über Untersuchungen berichtet, die mich zu einer neuen Anschauungsweise über die Pathogenese der Ischias geführt haben. Was die näheren Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie auch die Krankengeschichten, Beweisführung u. s. w. betrifft, will ich auf die oben genannte Arbeit hinweisen. Da es mir aber für das Verstehen der unten berichteten Lumbago-Untersuchungen notwendig erscheint, die wichtigsten Gesichtspunkte, die ich für die Ischias geltend zu machen versucht habe, zu kennen, will ich sie hier nebst einigen Zusätzen in verkürzter und etwas veränderter Form zusammenfassen.

In den allermeisten Ischiasfällen können in den unteren Extremitäten, im Rücken, im Becken oder in dessen nächster Umgebung Veränderungen oder Krankheitszustände objektiv oder anamnestisch nachgewiesen werden, deren Art und Lokalisation dafür zu sprechen scheinen, dass sie für das Entstehen der Ischiaskrankheit ätiologische Bedeutung haben. Diese ätiologische Bedeutung kann durch folgende Anschauungsweise erklärt werden:

Die Ischias ist als eine auf Irradiations- oder Reflexwege entstandene Neuralgie aufzufassen, deren Entstehungsweise analog mit der anderer Irradiationsneuralgien ist. Ebenso wie z. B. eine Trigeminusneuralgie auf Grund verschiedener periferischer Krankheitszustände (Zahncaries, Sinusiten, Otitiden u. s. w.) entstehen kann, kann auch eine Ischias *auf Grund beinah jedes derartigen periferischen Reizzustandes entstehen, dessen Art und Lokalisation die Möglichkeit einer von diesem Reizzustande ausgehenden Schmerzirradiation im Ischiadikusgebiet zulassen.* Diese Reizzustände können nicht nur von direkt schmerzenden Veränderungen herrühren, sondern können *auch durch Hyperfunktion im Muskelsystem* entstehen. Diese Muskelhyperfunktion kann sowohl von übermässigem Gehen als von besonderen Arbeitsverhältnissen u. dergl. (vgl. die Beschäftigungsneuralgien) bedingt sein. Besonders wichtig scheint aber die Form von Muskelhyperfunktion zu sein, die infolge verschiedener Veränderungen (statische Anomalien oder als solche wirkende schmerzhafte Affektionen, Deformitäten, Ankylosen u. s. w.) durch Störungen der normalen Muskelfunktion beim Gehen und Stehen hervorgerufen werden kann (vgl. die neuralgiformen Zustände bei Plattfuss und anderen statischen Anomalien).

Von allen Veränderungen, die nach dieser Auffassung als ätiologische in Frage kommen können, will ich die folgenden anführen: traumatische (Frakturen), neoplastische und inflammatorische Veränderungen in den Knochenteilen des Rückens, des Beckens oder der unteren Extremitäten; Gelenkaffektionen aller Art (traumatische, polyarthritische, gonorrhoische, gichtische, tuberkulöse, arthritische, luetische, tabetische u. z. w.) in den grossen Gelenken der unteren Extremitäten sowie auch in den Kleingelenken des Fusses und der Wirbelsäule; statische Anomalien, Deformitäten und Missbildungen in den oben genannten Körperteilen (Scoliosen, Kyfosen, Spina bifida, Coxa vara, Genu valgum, varum und recurvatum, Plattfuss, Fussanomalien u. a.); allgemeine statische Schwäche (ev. Obesitas) und muskuläre Schwächezustände (z. B. nach Hemiplegia oder Polyomyelitis), varicöse Veränderungen (Unterschenkelvarizen, Varicocele, Hæmorrhoiden u. a.), Menningitiden, Salpingitiden, gangränöse Appendizitiden, belästigende Hernien, Lymfangitiden, Lymfadenitiden u. a.

Wie ersichtlich, ist von allen diesen Veränderungen ein grosser Teil schon seit langem als Ursachen der sogenannten sekundären Ischias angeführt worden; die meisten sind aber in der Literatur bisher nicht oder wenigstens nur ausnahmsweise in ursächlichen Zusammenhang mit Ischias gebracht worden.

Bei der Ischias, ebenso wie bei anderen Irradiationsneuralgien, ist aber die Krankheitsursache in letzter Hand in einem *Übererregbarkeitszustand im zentralen Nervensystem* zu suchen und zwar besonders an der Stelle, die dem neuralgisch affizierten Gebiete entspricht. Eine vermehrte Schmerzerregbarkeit eines begrenzten Gebietes des zentralen Nervensystems dürfte (durch Summationsvorgänge) infolge jedes hinreichend chronischen und intensiven periferischen Reizes entstehen können. Diese vermehrte Schmerzerregbarkeit ist nach dem Aufhören des Reizes gewöhnlich von kurzer Dauer; bisweilen scheint sie aber von permanenterer Natur sein zu können. Sie kann dann eventuell als »neuralgische Veränderung» während vieler Jahre ein Locus minoris für die Entstehung neuralgischer Schmerzen ausmachen. *In der Regel entsteht aber ein für ausgeprägte Neuralgien hinreichend schwerer bezw. permanenter Übererregbarkeitszustand nur, wenn das Nervensystem aus anderen Ursachen gegen sensible Reize im ganzen übererregbar ist oder wird.* Derartige Ursachen können bei Ischiaspatienten auch bemerkenswert oft in der Form allerlei *allgemein herabsetzender Momente* und Krankheitszustände nachgewiesen werden, wie z.B. Infektionen, Intoxikationen, Überanstrengungen, Diabetes, Kakäxien, Witterungswechsel, psychische Depressionen u. s. w. Vor allem ist aber der Grund der allgemeinen Schmerzübererregbarkeit in einer sogenannten *neuralgischen Disposition* zu suchen, die ja gewöhnlich als ein Teilsymtom der gerade bei Ischiaspatienten so oft vorkommenden konstitutionellen Neurose anzusehen ist.

Mit dieser Anschauungsweise — gegen die das Vorkommen von »neuritischen» Symtomen bei Ischias nicht zu streiten braucht — scheint es mir von pathogenetischem Standpunkte aus prinzipiell *nicht mehr notwendig einen Unterschied zwischen sogenannter primärer und sekundärer Ischias zu machen*, um so mehr als die periferischen Ursachen bei ausgeprägter Ischias sich in den meisten Fällen nachweisen lassen.

Bei Ischiaspatienten können in der Anamnese ausser früheren Ischiasanfällen sehr oft in dem betreffenden Ischiasgebiet sogenannte *ischiasähnliche Symptome*, oder andere mehr begrenzte *neuralgiformen Schmerzen*, sowie auch *Myalgien, »muskelrheumatische» Symptome, Ermüdungsgefühl, Parästhäsien u. s. w.* nachgewiesen werden. Alle diese Symtome sind nur *als leichtere und begrenztere Irradiationen* anzusehen; in vielen Fällen gehen sie übrigens ohne scharfe Grenze in direkt von periferischen Veränderungen hervorgerufene Beschwerden über (Plattfussbeschwerden u. s. w.).

Auch das *Lasèguesche Symptom,* dessen Grad und Lokalisation in verschiedenen Entwicklungsstadien der Ischiaskrankheit ausserordentlich wechseln kann, ist als ein Irradiationsphänomen zu betrachten, das durch vermehrten Reiz in den schon vorher schmerzhaften periferischen Weichteilen (Muskeln, Periostansätze u. a.) hervorgerufen wird. Dieses Symtom ist am nächsten mit den bei periferischen Schmerzzuständen vorkommenden Kontrakturphänomenen zu vergleichen.

Für die folgende Untersuchung ist der *Zusammenhang zwischen Ischias und Lumbago* von besonderer Wichtigkeit. Die Erfahrung scheint ja sicher zu zeigen, dass ein derartiger Zusammenhang wirklich besteht. Diese Erfahrung ist übrigens auch durch mein Ischiasmaterial bestätigt worden. Wie bekannt, wird ja eine Ischias sehr oft mit einer Lumbago oder wenigstens mit Rückenschmerzen eingeleitet. Bei den meisten Ischiaspatienten kann man auch eine deutliche Schmerzhaftigkeit in der Lumbalmuskulatur feststellen. Dieses »muskelrheumatische» Symptom ist meistens einseitig und dann so gut wie immer auf derselben Seite wie die Ischias lokalisiert. Als besonders wichtig will ich weiter hervorheben, dass bei Ischiaspatienten in der Anamnese sehr oft ev. mehrmals rezidivierende Rückenschmerzen oder ausgeprägte Lumbagoanfälle sich nachweisen lassen, die dann nicht mit Ischiassymtomen verbunden waren. (Vgl. auch A. SCHMIDT.)

Nach der Irradiationstheorie scheint mir dieser sonst so rätselhafte Zusammenhang zwischen Ischias und Lumbago leicht erklärt werden zu können, und zwar schon mit der Annahme, dass die bei den beiden Krankheitszuständen affizierten Regionen *zu einem und demselben Irradiationsgebiet* gehören. Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen gewisse in meiner früheren Arbeit angeführte Beobachtungen.

Es ist übrigens sehr wohl möglich, dass *die Ausbreitung der Irradiation im Muskelsystem irgendwie mit der Funktion der Muskelgruppen zusammenhängt.* Wenigstens scheint mit eine nähere Untersuchung der Funktion der Lumbalmuskulatur besonders geeignet den Zusammenhang zwischen Ischias und Lumbago noch mehr aufzuklären. Es ist nämlich sehr leicht durch Palpation oder durch Inspektion zu zeigen, dass besonders *die Muskelkomplexe, die den Übergang zwischen dem Becken und dem Rücken* *vermitteln, beim Gehen in sehr hohem Grade beteiligt sind.* Man kann auch leicht feststellen, dass hierbei die Muskelgruppen an der rechten Seite für das rechte, und an der linken Seite für das linke Bein abwechselnd arbeiten. Die Funktion der fraglichen Muskeln scheint beim Gehen den Zweck zu haben, durch Heben des Beckens an der betreffenden Seite das Heben der Fussohle und des ganzen Beines vom Boden zu erleichtern. Wenn dabei die Beugungsbewegungen in den Hüft-, Knie-, Fuss- oder Metatarsophalangeal-Gelenken durch schmerzhafte Affektionen u. dgl. beschränkt sind, tritt die Lumbal- und obere Gluteal-Muskulatur der betreffenden Seite sehr deutlich *stellvertretend* ein, was ebenfalls z. B. bei hinkenden Patienten leicht nachzuweisen ist. Es ist also verständlich, dass z. B. eine Fussgelenkaffektion nicht nur zu funktionellen Muskelstörungen bezw. zu Muskelhyperfunktion im betreffenden Bein, sondern auch im Rücken und zwar vorwiegend nur an der einen Seite führen kann. Bei den Veränderungen, die auf statischem Wege zu einer Ischias führen, hat man also gewöhnlich auch mit einer *Hyperfunktion in der Lumbalmuskulatur* zu rechnen. Es ist deswegen wahrscheinlich, dass die Lumbago, die in Kombination mit einer Ischias auftritt, gerade von dieser Muskelhyperfunktion abhängt.

Die bei Ischiaspatienten vorkommenden Lumbagosymtome sind also ebenso wie die übrigen bei Ischiaspatienten vorkommenden »muskelrheumatischen», myalgischen und neuralgischen Symptome nur als Teilsymtome der Ischias anzusehen, die eine mit der Ischiasneuralgie selbst *gemeinsame Ätiologie und Pathogenese* haben.

Meine hier angeführte Auffassung über den Zusammenhang zwischen Ischias und Lumbago hat den Anstoss zu der Untersuchung über Lumbago gegeben, über die ich jetzt berichten will. Dieser Untersuchung liegt nämlich folgender Gedankengang zu grunde:

Wenn diejenige Form der Lumbago, die bei Ischiaspatienten vorzukommen pflegt, dieselbe ätiologische Ursache wie die der Ischiasneuralgie hat, so muss man sich die Möglichkeit denken, dass auch eine »gewöhnliche» Lumbago, d. h. eine Lumbago, die bei einem Patienten auftritt, der weder Ischiassymtome aufweist noch bekommen wird, eine mit derjenigen der Ischias equivalente Ätiologie haben kann. Diese Möglichkeit scheint um so wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, dass die bei Ischiaspatienten vorkommende Lumbago sich klinisch in keiner Hinsicht von einer »gewöhnlichen» Lumbago unterscheidet.

Diese Frage habe ich in der folgenden Untersuchung näher zu prüfen versucht. Da die Lumbago eine gewöhnliche Krankheit ist, ist es mir dabei möglich gewesen, nicht nur das Vorkommen der Veränderungen, die bei der Ischias ätiologische Bedeutung zu haben scheinen, bei Lumbagopatienten zu erforschen, sondern auch *zu untersuchen, in wieweit Lumbago häufiger bei solchen Patienten vorkommt, welche derartige Veränderungen aufweisen, als bei denjenigen, die keine Veränderungen darbieten.*

Die betreffende Untersuchung habe ich an *einem Material von Wehrpflichtigen* ausgeführt. Ein derartiges Material scheint mir für meinen Zweck sehr geeignet, indem es mit Rücksicht auf das Geschlecht, das Alter und gewissermassen auch auf die äusseren Verhältnisse der Individuen relativ homogen ist. Ausserdem sind die Erlebnisse bei dem betreffenden Alter (ungef. 21 Jahre) nicht so zahlreich, dass sie sich nicht überblicken lassen. Ein Nachteil dieses Materials ist aber, dass hochgradigere Formen der in Frage kommenden Veränderungen, sowie auch typische Lumbago-Anfälle in den Anamnesen relativ selten sind. Infolge der Grösse des Materials könnte doch die erforderliche Anzahl von Fällen mit »Veränderungen» bezw. mit Lumbago erhalten werden um das Ziehen gewisser Schlussfolgerungen zu ermöglichen.

Das ganze Material umfasst, 1,578 Fälle.[1] Es ist grösstenteils (1,401 Fälle) in Zusammenhang mit dem Anfertigen sogenannter Gesundheitskarten über einrückende Wehrpflichtige beim Königl. Leibgardesregiment Göta in Stockholm gesammelt worden. Diese Soldaten hatten also noch nicht an anstrengenden Übungen teilgenommen. Die übrigen 177 Fälle gehörten verschiedenen Regimentern an, und sind Wehrpflichtige, welche wegen verschiedener Krankheitszuständen, während einer gewissen Zeitperiode im Garnisonskrankenhaus in Stockholm gepflegt wurden. Die meisten von ihnen hatten schon an Waffenübungen teilgenommen. Da diese beiden Materiale keine prinzipiellen Unterschiede dargeboten haben, sind sie in den untenstehenden Tabellen zusammengeführt. Keine Fälle dieses Materials sind ausgewählt, sondern sämtliche sind in die Tabellen aufgenommen worden. Die überwiegende Mehrzahl der Soldaten (> 95 %) war ganz waffenfähig.

---

[1] Eigentlich nur 1575 (vergl. unten).

Die Untersuchung hat auf die Weise stattgefunden, dass die entkleideten Wehrpflichtigen erst mit Rücksicht auf ev. vorhandene *Deformitäten und statische Anomalien* im Rücken, sowie auch in den unteren Extremitäten besichtigt wurden. Es ist hierbei beobachtet worden, dass die »Patienten» gewöhnliche aufrechte Haltung, mit schlaff herabhängenden Armen und gestreckten Knien eingenommen haben. Der Abstand zwischen den Fersen der etwas nach aussen rotierten Füssen war ungefähr 4 cm. Die Absicht war, den Wehrpflichtigen eine möglichst zwanglose aber doch nicht nachlässige Haltung zu geben. Es ist mir hierbei sehr wichtig erschienen, der Neigung der Wehrpflichtigen Achtung-Stellung einzunehmen entgegenzuwirken.

Die Wehrpflichtigen wurden weiter den *Krankheitszuständen* und den *traumatischen Schäden* ausgefragt, welche sie durchgemacht hatten. Hierbei ist auch der Grad und die Dauer dieser Leiden erforscht worden. Natürlich sind auch objektiven Untersuchungen mit Rücksicht auf ev. zurückgebliebene Veränderungen ausgeführt worden.

Diejenigen Anomalien und Krankheitszustände, auf die ich bei dieser Untersuchung besonderen Wert legte, sind im Grossen und Ganzen von derselben Art wie diejenigen, welche ich oben als ätiologische Ursachen für Ischias anführte. Auf Art und Grad derselben, will ich in Untenstehendem zurückkommen.

Weiter habe ich auch durch Palpation untersucht, ob bei den »Patienten» irgend welche *Schmerzhaftigkeitssymtome in der Muskulatur,* hauptsächlich in der Lumbal-, Gluteal- oder Wadenregion festgestellt werden könnten. Es ist hierbei besonderer Wert auf ev. Unterschiede zwischen beiden Seiten gelegt worden. Von diesem Gesichtspunkte aus ist *auch auf das* LASÈGUEsche *Symptom hingeprüft* worden.

Die Wehrpflichtigen sind ausserdem ausgefragt worden, ob sie an *»Hexenschuss»*, *Kreuzschmerzen* oder an *»rheumatischen» Schmerzen im Rücken* gelitten haben. Auch das Vorkommen von Ischias oder anderen Schmerzzuständen in den Beinen ist nachgeforscht worden. Weiter ist auch die nähere Natur des Schmerzzustandes (Ursachsmoment, Symptom, Dauer, Bettlägrigkeit, Arbeitsunfähigkeit u. s. w.) sowie auch der ev. Zusammenhang mit anderen Krankheiten (Fiebersymptome, katarrhalische und

Tabelle I.

Übersicht des ganzen Materials (1578 Fälle).

Gruppen	A. Mit ›Lumbago›	B. Ohne ›Lumbago›.	Summe	Ischias
I. Mit ›schwereren› Veränderungen . .	78 (24,5 %)	240 (75,5 %)	*318* (100 %)	11 (34,6 °/oo)
II. Mit ›leichteren› Veränderungen . .	24 (6,1 %)	372 (93,9 %)	*396* (100 %)	2 (5,1 °/oo)
III. ›Ohne› Veränderungen	15 (1,7 %)	849 (98,3 %)	*864* (100 %)	1 (1,2 °/oo)
Summe	117 (7,4 %)	1461 (92,6 %)	*1578* (100 %)	14 (8,8 °/oo)

Tabelle II.

Übersicht der verschiedenen Spezialgruppen.

Art und Lokalisation der Veränderungen	I. Fälle mit ›schwereren› Veränderungen			II. Fälle mit ›leichteren› Veränderungen			Summe
	A. mit ›Lumbago›	B. ohne ›Lumbago›	Summe	A. mit ›Lumbago›	B. ohne ›Lumbago›	Summe	
1) Rücken	9[1])	9[1])	18	4	29	33	51
2) Becken u. a.	2[1])	6	8	—	11	11	19
3) Hüftgelenk u. Femur .	2	7	9	—	—	—	9
4) Kniegelenksleiden . .	10[2])	28[1])	38	2	37[2])	39	77
5) Genu valgum	4	26	30	4	47	51	81
6) Genu varum	3	16	19	2	33	35	54
7) Genu recurvatum . .	3	5[1])	8	1	18	19	27
8) Fussschäden	5	22[2])	27	2	47	49	76
9) Plattfuss	8	33[1])	41	2	60	62	103
10) Fussanomalien . . .	3	2	5	1	6	7	12
11) Polyarthritis	12	27	39	3	21	24	63
12) Varizen	6	17	23	1	29	30	53
13) ›Statische Schwäche› .	5	9[1])	14	1	13	14	28
14) Fraktur (Unterschenk.)	1	13	14	—	—	—	14
15) Andere Leiden . . .	5	20	25	1	21	22	47
Summe	78	240	*318*	24	372	*396*	714

[1] Von welchen 1 mit Ischias.
[2] Von welchen 2 mit Ischias.

anginöse Beschwerden, Symptome seitens des Magens, Nieren u. s. w.) Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Dass alle diese Untersuchungen zeitraubend und doch in vieler Hinsicht mangelhaft waren, versteht sich von selbst. Im Grossen und Ganzen habe ich aber die Auffassung gewonnen, dass der Wert der Angaben der Wehrpflichtigen weit über die Erwartung ging, die ich mir anfänglich gemacht hatte. Nur ganz ausnahmsweise hatte ich Grund zur Annahme, dass die Wehrpflichtigen ihre Leiden simulierten oder als wesentlich schwerere dargestellt haben. Im Gegenteil, gerade darin bin ich auf Schwierigkeiten in meiner Untersuchung gestossen, dass die Patienten oft keine grosse Neigung spürten, ihre überstandenen Krankheiten und Unfälle im Gedächtnis zu behalten und zu erzählen. Die Krankheiten müssten daher oft besonders ausgefragt werden, wobei es natürlich von grösster Wichtigkeit war, dass auf die Antworten kein Druck ausgeübt wurde.

Die *Tabelle I* gibt eine Übersicht des ganzen Materials. Die verschiedenen Fälle sind in der Tabelle so gruppiert, einerseits, ob bei ihnen entweder *I »schwerere«, II »leichtere«* oder *III »keine«* (*»ohne«*) *Veränderungen* festgestellt werden konnten, und andererseits danach, ob die Patienten »Lumbago» gehabt hatten oder nicht. (*A mit »Lumbago«* und *B ohne »Lumbago«*.) In der *Tabelle II* sind ausserdem die 714 Fälle, bei denen »Veränderungen» (I oder II) vorkamen, in 14 Spezialgruppen eingeteilt worden, je nach der Art und der Lokalisation der jeweiligen Veränderungen.

Als Beispiele für »Veränderungen», die ich als »schwerere» (I) angesehen habe, will ich die folgenden anführen (vergl. die verschiedenen Gruppen in der Tabelle II): 1) Bedeutende und auffallende *Deformitäten der Wirbelsäule* (Skoliosen, Kyphosen u. dgl.) konstitutioneller Art oder nach Angaben der Patienten aus traumatischen Schäden, Empyemen u. dgl. entstanden. 2) *Krankeitszustände im Becken und dessen Umgebung* in Form schwerer Appendizitiden (mit nach der Operation langdauerndem Verlauf; Drainage!) oder in Form von Hernien oder Varicocelen, welche auf Grund ihrer Grösse oder Art anhaltende Beschwerden oder Schmerzen beim Gehen verursacht hatten. 3) *Affektionen im Hüftgelenk oder im Oberschenkelbein.* 4) Schwerere *Kniegelenkaffektionen* von traumatischer oder anderer Art, welche andauernde Beschwerden mit Bettlägerigkeit, Exudate o. dgl. verursacht hatten, oder bei denen nachweisbar arthritische Veränderungen zurückgeblieben waren. 5) Hochgradige Formen von *Genu valgum* und 6) *Genu varum.* 7) Hochgradige Kapselschlaffheit in den Kniegelenken mit bei passiver Extension deutlich wahrnehmbarem *Genu recurvatum* (diese wichtige Anomalie ist fast immer den Patienten selbst unbekannt; sie tritt auch bei gewöhnlichem Stehen und Liegen nicht hervor!). 8) Schwerere *Fussschäden* traumatischer od. anderer Art, gewöhnlich in Form schwerer oder mehrfach rezidivierender Fussverstauchungen. 9) Hochgradiger *Plattfuss.* 10) Andere ausgeprägte *Fussanomalien* mit Pes varus, Hallux valgus u. dgl. 11) *Polyarthritiden* von langandauernder oder rezidivierender Art. 12) Ausgeprägte *Varizen.* 13) »*Allgemeine statische Schwäche*» mit seit der Kindheit vorhandenen Schwäche in den Beinen, gewöhnlich mit mehreren statischen Anomalien im Rücken und in den unteren Extremitäten kombiniert. (Nach Angabe der Patienten ist diese Krankheit oft nach der »englischen Krankheit» entstanden. Ev. ist sie auch mit Varizen oder mit Obesitas kombiniert.) 14) *Frakturen* im Unterschenkel und 15) andere schwerere oder anhaltende traumatische oder *sonstige Veränderungen* in den Weichteilen u. a. m.

Als »leichtere» (II) sind Veränderungen und Krankheitszustände rubriziert worden, die von derselben Art wie die eben genannten »schwereren» Veränderungen, aber von leichterem Grade waren, wie z. B. Deformitätsanomalien, die nicht so auffällig und gewöhnlich dem Pat. unbekannt waren, oder Krankheitszustände die nicht so andauernd waren, oder die nur lokale leichte Beschwerden verursacht hatten.

In der Gruppe III (»ohne» Veränderungen) kommen auch Fälle mit einfachen Schnittwunden und Kontusionen sowie mit gewissen ganz unbedeutenden Schäden vor. Auch sind Fälle mit Deformitätsanomalien, die nur andeutungsweise vorhanden waren, zu dieser Gruppe gerechnet.

Leider ist es nicht möglich gewesen, irgend welche bestimmte objektive Gründe für die Entscheidung festzustellen, wann ein Fall zu Gruppe I, oder wann er zu Gruppe II gezählt werden sollte. Die Grenze zwischen diesen beiden Gruppen hat sich also nicht scharf ziehen lassen, wodurch bei der Entscheidung für die Einreihung eine gewisse Willkür nicht hat vermieden werden können. Dasselbe ist, wenn auch in geringerem Grade, bei Gruppe II und III der Fall.

Betreffs der Entscheidung, welche Fälle im Material zu der

Gruppe A (mit »Lumbago») oder zu Gruppe B (ohne »Lumbago») gerechnet werden sollten, ist die Regel befolgt worden, dass all die Fälle *als »Lumbagofälle»* angesehen worden sind, in denen nach Angabe der Wehrpflichtigen entweder »Hexenschuss» mit Bettlägerigkeit während wenigstens ein paar Tagen, oder »Rückenschmerzen» mit Bettlägerigkeit während einiger Tage oder mit Arbeitsunfähigkeit während wiederholter Perioden vorgekommen sind. Wie es unten hervorgehen dürfte, sind nämlich diese Krankheitszustände m. E. *nur als symptomatische Variationen einer und derselben Krankheit* anzusehen. Sie können auch sehr oft in den Krankengeschichten in versch. Krankheitsperioden bei einem und demselben Falle nachgewiesen werden. Die fragliche Krankheit, die mir im Grossen und Ganzen sehr charakteristisch zu sein scheint (siehe die Fälle unten), habe ich einfach »Lumbago» genannt, obgleich dieser Namen eigentlich nur den mehr paroxysmalen Schmerzanfällen entspricht. Auf die diagnostischen Schwierigkeiten, die bei gewissen polyarthritischen und »polyrheumatischen» Krankheitszuständen entstehen können, komme ich weiter unten zurück.

In allen den »Lumbagofällen», die in den Tabellen der Gruppen I und II vorkamen, waren die Lumbagosymptome nicht vor dem Zustandekommen der Veränderungen aufgetreten. In 3 Fällen war es jedoch umgekehrt der Fall. Diese 3 Fälle sind daher in den Tabellen sowohl in der Gruppe III A als auch in der Gruppe I B (oder II B) aufgeführt worden. Es ist nämlich logisch, dass jeder dieser Fälle an zwei Stellen in der Tabelle für meine Schlussfolgerungen ungünstig wirken solle. Wenn 2 oder mehr Veränderungen bei einem und demselben Falle nachgewiesen werden konnten, ist dieser Fall in den Tabellen zu der Gruppe gezählt worden, die der anscheinend bedeutendsten Veränderungen entsprachen.

Unter den Fällen, die in den Tabellen nicht unter die »Lumbagofälle» gerechnet sind, befinden sich mehrere bei denen sogen. *»Equivalentsymptome»* vorhanden waren. (Diese Fälle sind in den Tabellen von den übrigen Fällen »ohne Lumbago» nicht geschieden.) *Als »Equivalentfälle» sind teils Fälle mit gewissen Lumbago- oder Ischiasähnliche Symptomen angesehen, welche der oben gegebenen Definition gemäss nicht genügend ausgeprägt waren um für »Lumbago» oder für Ischias zu gelten, teils auch solche Fälle, bei denen deutlich lokalisierte Schmerzempfindlichkeit in den Lumbal- und Glutealmuskulatur sowie auch vermehrter Spannungs- oder Schmerzgefühl beim* LASÈGUEschen *Versuch festgestellt werden konnte.* Diese letztgenannten Symptome, welche auch unter den »Lumbagofällen» vorkamen, wurden in der Regel nur dann diagnostisiert, wenn sie einseitig waren (siehe die Fälle unten). In 14 Fällen kam auch wirkliche Ischias vor (siehe weiter unten). Je nachdem in denselben auch »Lumbago» vorkam oder nicht, sind diese Ischiasfälle in der Gruppe A oder in Gruppe B angeführt worden (siehe die Tabellen).

Es geht nun zuerst aus Tabelle I hervor, dass von den sämtlichen 1,578 Fällen 318 (= 20,1 %) »schwerere» (I), 396 (= 25,1 %) »leichtere» (II) und die übrigen 864 (= 54,8 %) »keine» Veränderungen (III) aufwiesen. Die Zahl sämtlicher »Lumbagofälle» war 117 (= 7,4 %). Die Verteilung dieser 117 Fälle mit Hinsicht auf die genannten Gruppen war 78 (= 66,7 %) resp. 24 (= 20,5 %) und 15 (= 12,8 %). Es kamen also in der Gruppe I (»schwerere» Veränderungen) eine bedeutend grössere und in Gruppe III (»ohne» Veränderungen) eine bedeutend kleinere Zahl von »Lumbagofälle» vor, als man es bei einer gleichmässigen Verteilung der »Lumbagofälle» erwarten dürfte. Wenn man bedenkt, dass also unter den 318 Fällen, bei welchen »schwerere» Veränderungen nachgewiesen waren, in nicht weniger als 78 Fällen, d. h. 24,5 %, »Lumbago» vorgekommen ist, während unter den 864 Fällen, die »keine» Veränderungen darboten, nur in 15 Fällen, d. h. 1,7 %, »Lumbago» vorkam, so ist es ohne weiteres klar, dass *in meinem Materiale »Lumbago» relativ hervorragend häufiger* (ungef. 14 Mal) *unter den Fällen mit »schwereren» Veränderungen vorgekommen ist, als unter denen, die »keine» Veränderungen angaben.* Gruppe II, bei denen die Veränderungen »leichtere» waren, nimmt ein Mittelstellung zwischen den beiden anderen Gruppen ein, da die relative Zahl der »Lumbagofälle» in dieser Gruppe 6,1 % ausmachte.

Aus Tabelle II, in der die Fälle nach Art und Lokalisation der Veränderungen gruppiert sind, kann man sich von der Häufigkeit der verschiedenen Anomalien und Krankheitszustände in meinem Materiale einen Begriff machen.

Wie ersichtlich sind eine Menge von Veränderungen, wie Plattfuss, Genu valgum, Genu varum, Kniegelenkaffektionen, Fussschäden und Varizen sehr häufig vorgekommen. Dies scheint mir auch nicht verwunderlich zu sein. Was die Rückendeformitäten betrifft will ich hervorheben, dass ich, besonders hinsichtlich der Scoliosen, eine grössere Zahl erwartet hatte. Diese Anomalie scheint mir also bei unseren waffenfähigen Wehrpflichtigen nicht besonders häufig zu sein. Dagegen war mir die grosse Zahl von Polyarthritiden bei den waffenfähigen Wehrpflichtigen unerwartet. Die Hüftgelenkaffektionen, die Frakturen, die Fussanomalien sowie auch die betreffenden Affektionen im Becken und dessen Umgebung waren selbstverständlich relativ selten.

Wenn die Zahlen in den Tabellen dem tatsächlichen Verhältnis in meinem Materiale entsprechen, kann es m. E. kaum zweifelhaft sein, dass *die ganze Untersuchung in hohem Grade dafür spricht, dass wenigstens in einer Menge von den »Lumbagofällen» die gefundenen Veränderungen ätiologische Bedeutung für das Entstehen der Lumbago gehabt haben.* Wenn dies der Fall ist, kann man sich aus der Tabelle II eine Vorstellung machen, in wie weit dieser Schluss für die verschiedenen Veränderungen richtig bezw. unberechtigt ist. Man wird finden, dass die meisten »Lumbagofälle» bei den »schwereren» Formen von Polyarthritiden, Kniegelenkaffektionen, Rückenveränderungen, Plattfuss, Varizen und Fussanomalien vorgekommen sind und dass auch die relative Zahl der »Lumbagofälle» in den genannten Gruppen beachtenswert gross ist. Die grössten relativen Zahlen weisen jedoch, ausser den Rückenveränderungen, die Gruppen Fussanomalien, Genu recurvatum und »allgemeine statische Schwäche» auf. Dagegen scheinen die Zahlen der »Lumbagofälle» für die Gruppen Genu valgum, Genu varum und Unterschenkelfraktur sowohl absolut als auch relativ klein zu sein. Diese Verhältnisse scheinen mit meinen eben erwähnten Erfahrungen bei Ischias gut übereinzustimmen. Es ist aber zu bemerken, dass in meinem früher veröffentlichten Ischiasmateriale gewisse Krankheitszustände, welche in meinem »Lumbago»-Materiale nicht vorkamen oder wenigstens nicht nachgewiesen werden konnten, wie vor allem Spondylitis deformans, Arthritis coxæ, Salpingitiden und gonorrhoische Gelenkaffektionen, eine grosse Rolle spielten. Ein anderer Unterschied zwischen den genannten beiden Materialen liegt darin, dass schwere chronische Krankheitszustände bei meinem Materiale von Wehrpflichtigen[1] überhaupt sehr selten vorkamen.

Ich will hier besonders betonen, dass, wenn ich der Meinung bin, dass die Resultate meiner Untersuchungen über »Lumbago» im ganzen für die Annahme einer ätiologischen Bedeutung vieler

---

[1] Die bei diesem Materiale angewandte Bezeichnung »schwerere» ist natürlich nur ein relativer Begriff.

Veränderungen spricht, ich damit nicht gesagt habe, dass in allen den 78 »Lumbagofällen», in welchen »schwerere» Veränderungen vorkamen (Gruppe I A), auch die gefundene Veränderung notwendigerweise eine ätiologische Rolle gespielt hat. Andererseits ist es natürlich sehr wohl möglich, dass unter den 15 »Lumbagofällen», bei denen »keine» Veränderungen nachgewiesen werden konnten, doch »schwerere» Veränderungen vorgekommen sind. Es muss ja viele Veränderungen geben, die solcher Art sind, dass sie überhaupt bei einer Untersuchung wie der meinigen, nicht nachweisbar sind. In diesem Zusammenhange will ich die Aufmerksamkeit auf eine noch nicht besprochene Anomalie lenken, welche möglicherweise auch von grosser ätiologischer Bedeutung sein kann. Ich meine hierbei die Spina bifida occulta, eine Anomalie, die ich in ein paar Fällen von Lumbago (nicht zu diesem Materiale gehörend) gefunden habe.

Aus meinem Materiale will ich hier einige Beispiele derartiger »Lumbagofälle» anführen, bei denen »schwerere» Veränderungen verschiedener Art nachgewiesen sind (d. h. zur Gruppe I A gehörende Fälle):

Wehrpflichtige. Ungef. 21 Jahre alt.

Fall 1. Der Pat. weist eine sehr ausgeprägte *Rückendeformität* auf mit starker Lordose in der Lendenregion und bedeutend vergrösserter Beckenneigung; ausserdem eine abgerundete Kyfose in der Brustwirbelsäule. (Der Vater des Pat. soll dieselbe eigentümliche Rückendeformität haben und auch an ähnlichen Beschwerden wie der Pat. gelitten haben.) Der Pat. hat seit vielen Jahren an Rückenschmerzen gelitten; vor ein paar Jahren bekam er »Hexenschuss», welcher einige Tage anhielt. Vor 2 Jahren (19 Jahr alt) wieder während einer Woche bettlägerig mit schlimmen Rückenschmerzen. Damals hatte er auch Schmerzen in der Glutealregionen und ausserdem Schwäche- und Steifheitsgefühle im linken Bein. Seitdem beständige Schmerzen im Rücken, besonders nach Anstrengungen und bei Witterungswechsel. Beim Gehen, das mit merklicher Steifheit geschieht, will der Pat. sich gern mit den Händen im Rücken stützen. — Die Gelenke sind frei. Deutliche Schmerzhaftigkeit in den Glutealregionen, besonders an der l. Seite, sowie auch in den Lumbal- und Wadenregionen.

Fall 2. Der Pat. weist besonders in der Lumbalregion eine bedeutende linksseitige *Skoliose* auf. Vor 6—7 Jahren (14—15 J. alt) fiel der Pat., als er eine Last auf dem Rücken trug, und bekam dann plötzlich »Hexenschuss», weshalb er einen Monat das Bett hüten musste. *(Läsion der Wirbelsäule?)* Seitdem ein paar mal bettlägerig wegen Rückenschmerzen, die jedes Mal 2—3 Tage anhielten. — Schmerzhaftigkeit in den Lumbal- und Glutealregionen an beiden Seiten.

Fall 3. Der Pat. wurde vor 11 Jahren (10 J. alt) an einer *schweren Appendizitis* operiert, weshalb er 1/2 Jahr im Krankenhause gepflegt wurde. Schwerer Krankheitsverlauf mit langdauernder Drainage. Dann während mehrerer Jahre lokale Schmerzen. Vor 3 Jahren war der Pat. einige Tage bettlägerig wegen »Hexenschuss», der plötzlich bei einer Verhebung auftrat. Dann Schmerzen im Rükken während der folgenden 6 Monate, besonders beim Heben. Seitdem auch periodenweise Rückenschmerzen bis zu Arbeitsunfähigkeit, die jedesmal mehrere Tage anhielten.

Fall 4. Vor 7 Jahren (14 J. alt) bekam Pat. nach einem Unfall eine linksseitige *Kniegelenkaffektion*, weshalb er 3 Wochen im Krankenhause gepflegt wurde und dann einige Wochen hinkte. Seitdem hat er oft Schmerzen und bisweilen auch leichte Anschwellungen im Knie gehabt. Während der letzten Jahre mehrere Mal »Hexenschuss», wo bei er jedesmal, ohne jedoch das Bett hüten zu müssen, während einiger Wochen Beschwerden im Rücken hatte. Oftmals hatte er auch Schmerzen im l. Bein, die am stärksten in der Knieregion lokalisiert waren. Diese Schmerzen sowie auch die Rückenbeschwerden pflegten besonders bei Witterungswechsel aufzutreten. Deutliche Druckempfindlichkeit in der Muskulatur der l. Lumbal- und Glutealregion. Bei dem LASÈGUEschen Versuch Schmerzen in der l. Knieregion an der hintern Seite.

Fall 5. Ausgeprägte Kapselschlaffheit in beiden Kniegelenken mit deutlich wahrnehmbarer *Recurvatum-Stellung* bei passiver Extension. — Im Herbst und Frühjahr der letzten Jahre oft Rückenschmerzen. Vor einigen Monaten war der Pat. während fünf Tage bettlägerig wegen starker Rückenschmerzen. Dann einige Monate lang Beschwerden im Rücken.

Fall 6. Vor 2 Jahren (19 J. alt) *Verstauchung im linken Fussgelenk;* deswegen 8 Tage bettlägerig. Nach ein paar Wochen wieder gesund, aber seitdem hat er immer Beschwerden im l. Fuss gehabt, wenn er viel gehen musste. Ein paar Monate nach dem Unfall »Hexenschuss» mit Bettlägerigkeit während 2 Tagen. Ausserdem seit dem Unfall oft Schmerzen im Kreuz bis zu Arbeitsunfähigkeit. — Druckempfindlichkeit in der l. Lumbal- und Glutealregion. Schmerzen in der l. Glutealregion bei dem LASÈGUEschen Versuche.

Fall 7. Vor 5 Jahren (16 J. alt) Verstauchung des rechten *ersten Metatarsophalangeal-Gelenk.* Nach einer Woche relat. gesund, aber es stellte sich Schwierigkeit beim Gehen ein, weil die grosse Zehe fixiert war und also nicht nach oben extendiert werden konnte. Drei Jahre später bekam er auch »Hexenschuss» weshalb er 3 Tage bettlägerig war. Der Pat. hatte auch beständige Beschwerden im r. Bein und in der r. Glutealregion, die er selbst in Zusammenhang mit der erwähnten fixierten Stellung der grossen Zehe brachte. Da diese Beschwerden noch immer andauerten, wurde der Pat. an dem betr. Gelenk operiert, ohne jedoch dass die Beweglichkeit der Zehe dadurch verbessert wurde. Die Beschwerden setzten sich fort und ausserdem bekam der Pat., besonders wenn er viel gehen musste, wirkliche Schmerzen im ganzen r. Bein, welches oft »vor Müdigkeit zitterte». Ungef. ein Jahr nach der Operation wieder »Hexenschuss» mit 6 Tage Bettlägerigkeit. Bei der Untersuchung wurde eine beinahe vollständige Ankylose im r. Metatarsophalangeal-Gelenk der grossen Zehe festgestellt. Das Gehen war in hohem Grade verändert, das r. Kniegelenk wurde niemals völlig extendiert und der r. Fuss bei jedem Schritt nach aussen rotiert. Hierdurch konnte der Patient die Fusssohle vom Boden heben, eine Bewegung die sonst von der Ankylose im betr. Gelenk erschwert wurde. Infolge von Muskelkontrakturen konnte das Bein im Kniegelenk nicht einmal passiv völlig gestreckt werden. Bedeutende Druckempfindlichkeit in der Lumbal-, Gluteal- und Wadenregion auf der rechten Seite, wo auch das LASÈGUEsche Symptom deutlich positiv ist. *(Vergl. Fall 25).*

Fall 8. Der Pat. weist einen ausgeprägten *doppelseitigen Plattfuss* auf mit Schmerzhaftigkeit und leichter Schwellung an der Innenseite des rechten Fussgelenks. Er hat seit langem viel Beschwerden in den Füssen, bes. in dem rechten, beim Gehen gehabt. In der letzten Zeit hat er auch oft an »Krämpfen» an den Fussgelenken gelitten. Während der letzten 3—4 Jahre viel Schmerzen im Rücken, oft so starke, dass der Pat. mehrere Tage arbeitsunfähig war und sich kaum bewegen konnte. — Bedeutende Druckempfindlichkeit in der Lumbal- und Glutealregion auf der r. Seite sowie an der r. Wade.

Fall 9. Ausgeprägter *Plattfuss an der linken Seite.* Der Pat. hat viele Beschwerden an diesem Fuss gehabt und behauptet er müsse beim Gehen die Muskeln des l. Beines beständig spannen. Er hat auch oft bei vielem Gehen Rückenschmerzen bekommen. Vor ein paar Monaten war er wegen Rückenschmerzen eine Woche lang bettlägerig. — Druckempfindlichkeit in der ganzen Rückenmuskulatur an der l. Seite. Deutlich vermehrtes Spannungsgefühl auf derselben Seite beim LASÈGUEschen Versuch.

Fall 10. Ausgeprägter *traumatischer Pes plano-valgus* am linken Fuss. Diese Anomalie stammt von einem Unfall vor 13 Jahren (8 J. alt), wobei der Pat. sich eine Sehne an der Innenseite dieses Fusses abschnitt. Seitdem immer Beschwerden im l. Fuss beim Gehen, sowie auch Schmerzen, die sich bis zum Knie hinauf ziehen konnten und bes. nachts stark waren. Während der letzten Jahre aus diesem Grunde häufig arbeitsunfähig. Vor 4 Jahren bekam der Pat. nach anstrengender Arbeit Rückenschmerzen; deswegen eine Woche bettlägerig. Die Schmerzen lokalisierten sich dann etwas nach links von der Mittellinie. Zwei Jahre später wieder eine Periode von Schmerzen im Kreuz mit Arbeitsunfähigkeit während 4 Tagen. — Ausser dem erwähnten Plattfuss wurde bei der Untersuchung eine deutliche *Atrophie* in der ganzen Muskulatur des l. Unterschenkels festgestellt. Auf dieser Seite war auch der*Achillessehnenreflex deutlich abgeschwächt.* Druckempfindlichkeit in der Wade und der Lumbalregion der l. Seite. Bei dem LASÈGUEschen Versuch Schmerzen die Wade entlang und hinter dem Knie auf derselben Seite.

Fall 11. An beiden Füssen bedeutender *Hallux valgus.* Der Pat. hat seit mehreren Jahren viel Beschwerden durch diese Anomalie gehabt, da bes. im Winter *Frostbeulen und Hautabschürfungen* an der Haut der exostosenähnlichen Bildungen entstanden. Der rechte Fuss ist immer am schlimmsten gewesen. Vor 4 Jahren (17 J. alt) nach anstrengender Arbeit Schmerzen im Kreuz und dreitägige Bettlägrigkeit. Seitdem sehr oft, bes. bei Witterungswechsel, ähnliche Beschwerden, doch ohne Bettlägerigkeit. Der Schmerz im Rücken waimmer etwas nach rechts und in der oberen Glutealregion lokalisiertr

Fall 12. Vor ungef. 4 Jahren (17 J. alt) während 14 Tagen im Krankenhause wegen *Gelenkrheumatismus* mit Anschwellung der Knie- und Fussgelenke. Zwei Jahre später während 2—3 Wochen wieder bettlägerig an derselben Krankheit. Seitdem kein Rezidiv; das rechte Kniegelenk ist aber oft etwas geschwollen gewesen. — Seit der letzten Krankheit vor 2 Jahren hat der Pat. bes. wenn er viel gehen musste, sehr häufig Rückenschmerzen bekommen. Mehrmals ist er aus diesem Grunde arbeitsunfähig und ein Mal auch während mehrerer Tage bettlägerig gewesen. Beim Laufen bekommt er »schreckliche Schmerzen in den Beinen». Bei der Untersuchung wurde eine mässige *Atrophie* und »positive LASÈGUE» im r. Bein festgestellt. Die Muskulatur im allgemeinen druckempfindlich, war aber in der r. Lumbal- und Glutealregionen aber bedeutend ausgeprägter als in denselben Regionen links.

Fall 13. Vor 4 Jahren (17 J. alt) *Polyarthritis* mit Schmerzen bes. in den Knie- und Fussgelenken. Vor $^3/_4$ Jahren Rezidiv mit Fieber und dreiwöchentlicher Bettlägerigkeit. — Vor ungef. 3 Jahren »Hexenschuss» mit achttägiger Bettlägerigkeit. Seitdem mehrfach ein paar Tage wegen »Hexenschuss» bettlägerig.

Fall 14. Bedeutende *Varizen* in der linken Wade. Der Pat. hat oft an Schmerzen und Krämpfen (bes. beim Baden) in dieser Wade gelitten. Einmal aus diesem Grunde auch während ein Paar Tage bettlägerig. Der Pat. behauptet, Anlage zum »Hexenschuss» zu haben. Wegen dieses Leidens mehrmals bettlägerig. — Bei der Untersuchung wurde ein deutlich *abgeschwächter Achillessehnenreflex* sowie auch eine vermehrte Druckempfindlichkeit der Lumbal- und Glutealmuskulaturen der l. Seite festgestellt.

Fall 15. »Allgemeine statische Schwäche»: Ausgeprägter linksseitiger Plattfuss, Kapselschlaffheit in beiden Kniegelenken mit deutlich wahrnehmbarer Recurvatum-Stellung an der l. Seite, Skoliose. — Vor 3 Jahren (18 Jahr alt) nach einem leichten Trauma bettlägerig an »Hexenschuss»; im Anschluss daran 3—4 Wochen Rückenschmerzen. Auch seitdem mehrere Perioden von Rückenschmerzen. — Deutliche Schmerzhaftigkeit der l. Lumbalregion.

Fall 16. »Statische Schwäche»: Die unteren Extremitäten sind auffallend schwach und schlank, was auch seitens der Offiziere besonders hervorgehoben worden ist. Kapselschlaffheit in beiden Kniegelenken. — Seit einigen Jahren mehrere Male während 3—5 Tagen bettlägerig wegen Schmerzen im Kreuz.

Fall 17. Incipiente Sklerose en plaques: Vor 3 Jahren (18 Jahr alt) »Lähmung» des rechten Beines und Armes. Diese Lähmung ging bald wieder zurück; seitdem aber ist eine gewisse Schwäche in den genannten Gliedern zurückgeblieben. Leichte Nystagmus. Babinsky posit. an der r., aber nicht an der l. Seite. Der Bauchdeckenreflex fehlt an der r. Seite. — Vor 2 Jahren war der Pat. während 14 Tagen bettlägerig im Krankenhause und zwar wegen Rückenschmerzen, welche nach rechts lokalisiert waren. Seitdem viele Beschwerden im Rücken. — An der r. Seite Druckempfindlichkeit in der Lumbalregion sowie »positiver LASÈGUE».

Die Lokalisation und die Entwicklung der Krankheitssymptome in vielen dieser Fälle scheinen mir weitere Stütze für die Wahrscheinlichkeit meiner Ansicht zu liefern, dass nämlich *dieselben Veränderungen welche eine ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Ischias haben können, auch als ätiologische Momente für das Entstehen der »Lumbago» in Betracht kommen.*

Gegen die Untersuchungen, mit welchen ich versucht habe, meine Behauptung zu erhärten, könnte ein Einwand naheliegen, nämlich der, dass die Gruppierung der Fälle nicht genügend objektiv gewesen ist, weil weder zwischen der Gruppe I (»schwerere») und II (»leichtere») Veränderungen, noch zwischen der Gruppe II und III (»ohne» Veränderungen) sich eine feste Grenze ziehen lässt. Hier könnte sich Subjektivität geltend machen, indem der Untersucher vielleicht mehr geneigt wäre, »schwerere» Veränderungen bei »Lumbagofällen» zu entdecken als bei Fällen »ohne Lumbago». Die Zahlen in meinen Tabellen wären dann für meine Auffassung günstiger als es der Wirklichkeit entsprochen hätte.

Diesen Einwand muss ich dahin beantworten, dass ich während meiner ganzen Untersuchung eine derartige Subjektivität bewusst zu vermeiden gesucht habe, und dass es mir ausserdem ganz ausgeschlossen erscheint, auf diesem Wege das hauptsächliche Resultat meiner Untersuchungen wegzuerklären. Es ist nämlich zu bemerken, dass, auch wenn man in meinem Materiale betreffs der Gruppe II (siehe Tabelle I) alle Veränderungen bei den 24 »Lumbagofällen» verneinen wollte, und gleichzeitig auch alle die bei den 372 Fällen »ohne» Lumbago gefundenen »leichteren» Veränderungen als »schwerere» ansehn wollte, wodurch also die für meine Schlussfolgerung möglichst ungünstige Kombination entstehen würde, die Tabelle demnoch für die »Lumbagofälle» eine deutlich grössere prozentuale Zahl in der Gruppe I (11,3 %) als in der Gruppe III (4,4 %) aufzeigen würde.

Ein anderer und vielleicht schwerer wiegender Einwand könnte darin zu suchen sein, dass, wie es unten näher hervorgehoben werden soll, Individuen mit Lumbagosymptomen (und Ischiassymptomen) auffallend häufig nervös veranlagt sind und dass gerade Nervöse mehr als andere geneigt sind, von ihren überstandenen Krankheitszuständen zu erzählen. Doch auch dieser Einwand scheint mir keinen grossen Einfluss auf die Schlussfolgerungen ausüben zu können.

Hierzu kommt, dass für die Richtigkeit meiner Auffassung über Lumbago auch noch *andere wichtige Umstände* zu sprechen scheinen, und zwar folgende:

1) Für eine ätiologische Bedeutung der Veränderungen bei allen in Gruppe I und II angeführten »Lumbagofällen» spricht *der Zeitpunkt ihres Auftretens,* da diese Veränderungen immer *vor* den Lumbagosymptomen aufgetreten resp. vorhanden waren.

2) Bei den »Lumbagofällen», die eine einseitige Lokalisation entweder der Lumbagoschmerzen oder der ev. zurückgebliebenen Equivalentsymptome (vergl. die Fälle oben) aufwiesen, waren beinahe immer[1] die Veränderungen *auf derselben Seite* wie die Lumbago resp. die Equivalentsymptome lokalisiert. (Analoge Verhältnisse betreffs der Equivalentsymptome siehe auch P. 5.)

3) Wenn meine Ansichten betreffs der Ätiologie der Ischias richtig sind, so folgt, mit Notwendigkeit (siehe oben), dass wenigstens in gewissen Fällen auch isolierte Lumbagoanfälle dieselbe Ätiologie wie die der Ischias und zwar in der Form der fraglichen

---

[1] Eine gekreutzte Lokalisation scheint mir bisweilen und besonders bei Varizen vorzukommen.

Veränderungen haben müssen. Meine oben angeführten Untersuchungen haben aber, abgesehen von den Resultaten betreffs der Lumbago, auch *noch andere wichtige Beweise für die Richtigkeit meiner Ansichten betreffs der Ischias* geliefert. Es kamen nämlich in meinem Materiale auch *14 Fälle ausgeprägter Ischias* vor. Es ist daher möglich gewesen, aus diesem allerdings sehr begrenzten Ischias-Materiale auch die relative Häufigkeit der Ischias im Verhältnis zu dem Vorkommen der Veränderungen zu untersuchen. Es ergab sich hierbei (siehe die Tabell I), dass während von sämtlichen 14 Ischiasfällen nicht weniger als 11 zu der Gruppe I (318 Fälle) gehörten, so fand sich in der weit grösseren Gruppe III (864 Fälle) nur ein Ischiasfall. Hierzu kommt, dass, mit Ausnahme von 2 Fällen, wo die Veränderungen im Rücken lokalisiert waren, in allen den übrigen 11 »positiven» Fällen (Gruppe I und II), die Veränderungen (siehe Tabelle II) entweder ausschliesslich (Kniegelenkaffektionen 5 Fälle, Appendizitis gangränosa 1 und Fussschäden 2) oder vorzugsweise (Genu recurvatum 1, Plattfuss 1 und »allgemeine statische Schwäche» 1) auf derselben Seite wie die Ischias lokalisiert waren.

Diese Verhältnisse müssen als ein *sehr wichtiger und vervollständigenderer Beweis dafür angesehen werden, dass meine auf Grund meiner früheren Untersuchungen über Ischias ausgesprochene Ansicht über die Ätiologie dieser Krankheit wirklich richtig ist.* — Auch die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Ischias und Lumbago wird durch dieses aus 14 Fällen bestehende Ischiasmaterial bekräftigt, indem in 4 von diesen Fällen die Ischias mit »Lumbago» kombiniert war.

In diesem Zusammenhange will ich auch darauf hinweisen, dass wenn man auch, trotz allem, meine Ischiasfälle als nur »ischiasähnliche» erklären will, man doch nicht das in vielen Fällen vorkommende Zusammenhang mit Lumbago verneinen kann. Man muss dann, falls man nicht jeder Zusammenhang zwischen den Symptomen und den gefundenen Veränderungen leugnen will, anerkennen, dass diese Veränderungen, wenigstens für das Entstehen der Lumbago, ätiologische Bedeutung gehabt haben müssen.

4) Da funktionelle Störungen mit Hyperfunktion in den Rückenmuskeln bei den meisten meiner »Lumbagofällen» offenbar (siehe oben) vorgekommen sein müssen, so ist es bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, dass, wenn überhaupt eine Hyperfunktion der Rückenmuskeln Anlass zur »Lumbago» geben können,

auch die Ursache der Lumbago in vielen meiner Fälle eben in den Veränderungen zu suchen ist, die dieser Hyperfunktion zu Grunde liegen. *Nun scheint aber die Auffassung, dass nicht nur akute Muskelüberanstrengungsmomente sondern auch »statische» Störungen in den Rückenmuskeln Anlass zu Lumbagosymptomen wirklich geben können, schon seit vielen Jahren ziemlich allgemein angenommen zu sein.* Zu diesen Verhältnissen will ich unten näher zurückkommen.

5) Für die Richtigkeit meiner Auffassung scheinen mir ferner meine Observationen über die sehr gewöhnlichen sogen. Equivalentfälle (siehe oben) in hohem Grade zu sprechen. Diese Fälle ohne »Lumbago» aber mit »Equivalentsymptomen» kamen, ebenso wie die »Lumbagofälle» relativ sehr viel häufiger unter den Fällen, die Veränderungen aufwiesen als unter denen »ohne» Veränderungen vor.

Weiter konnte auch bei den Equivalentfällen, wenn die Symptome deutlich einseitig vorhanden waren, eine beinahe durchgehende *Übereinstimmung zwischen der Lokalisation dieser Symptome* (Muskelempfindlichkeit in der Lumbal- und Glutealregion, »positiver Lasègue», s. oben) *und der Lokalisation der Veränderungen* konstatiert werden, indem sowohl Symptome wie auch Veränderungen beinahe immer auf einer und derselben Seite lokalisiert waren.

Hier seien einige Beispiele derartiger Ekvivalentfälle angeführt, bei denen Veränderungen und Krankheitszustände der in Frage stehenden Art nachgewiesen worden sind, aber welche nicht »Lumbago», sondern nur »Equivalentsymptome» darboten:

Wehrpflichtige. Ungef. 21 Jahre alt.

Fall 18. Der Pat. weist eine bedeutende linksseitige *Varicocele* auf. Diese hat seit einigen Jahren viele Beschwerden verursacht. In Zusammenhang mit lokalen Schmerzen sind auch Schmerzen im Rücken und im l. Bein aufgetreten. Zugleich hat der Pat. auch oft Vertaubungsgefühle in demselben Bein gehabt. — Deutliche Druckempfindlichkeit in der l. Lumbalregion.

Fall 19. Vor 8 Jahren (13 Jahr alt) war der Pat. 3 Monate lang mit rechtsseitiger *Coxitis* bettlägerig. Seitdem gesund; hat auch keine Beschwerden ausser Müdigkeitsgefühl im betr. Bein gehabt, sowie leichte Schmerzen bis zum Knie hinab, die nach der r. Leistengegend ausstrahlten. — Eine Bewegungseinschränkung kann bei der Untersuchung nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Druckempfindlichkeit in der r. Lumbal- und Glutealregion, sowie auch deutlich vermehrtes Spannungsgefühl beim LASÈGUEschen Versuche auf derselben Seite.

Fall 20. Objektive Anzeichen einer rechtsseitigen *Gonarthritis chronica* (ohne Exudat). Der Pat. hat auch selbst oft Knarren in diesem Gelenk bemerkt; dieses soll zuweilen etwas geschwollen gewesen sein. Öfters leichte Schmerzen im Kniegelenk sowie an der hinteren Seite des Beines hinauf und in der Lumbalregion der r Seite. — Bei der Untersuchung wurde deutliche Druckempfindlichkeit der r. Gluteal- und Lumbalmuskulatur sowie auch vermehrtes Schmerzgefühl in diesen Regionen beim LASÈGUEschen Versuche festgestellt.

Fall 21. Vor 9 Jahren (12 Jahr alt) wurde der Pat. 2 Monate im Krankenhause wegen einer schweren linksseitigen *traumatischen Kniegelenkaffektion* gepflegt. Seitdem hat er oft Beschwerden im l. Knie gehabt, bes. nach Anstrengungen; dabei stellte sich auch Zittern am selben Bein ein. Der Pat. behauptet dieses Bein »schlafe sehr leicht ein», besonders bei Anlehnen an eine feste Fläche oder bei länger anhaltender Stellung mit gestrecktem Knie. Vor einigen Jahren während längerer Zeit Rückenschmerzen; deswegen aber nur einen Tag bettlägerig. Deutlich vermehrter Druckempfindlichkeit in der l. Lumbal- und Glutealmuskulatur sowie auch Schmerzgefühl beim LASÈGUEschen Versuche auf derselben Seite.

Fall 22. Vor 13 Jahren (8 Jahr alt) war der Pat. einen Monat bettlägerig wegen einer *Distorsionsfraktur im linken Fuss.* Nachdem er einige Monate hinken musste, wurde er gesund. — Seit einigen Jahren hat der Pat. oft an Rückenschmerzen gelitten. Die Fusswölbung ist auf der l. Seite etwas niedriger als auf der rechten. — Druckempfindlichkeit der l. Lumbal-, Gluteal- und Wadenmuskulatur.

Fall 23. Der rechte Fuss hat seit einigen Jahren sehr leicht *Verstauchungen.* Das letzte Jahr war dies drei Mal der Fall, wobei eine leichte Schwellung im Fussgelenk auftrat. — Der Pat. behauptet, das letzte Jahr viel an Schmerzen im Kreuz gelitten zu haben, die immer etwas nach rechts lokalisiert waren. — Deutliche Schmerzhaftigkeit in der r. Lumbalregion.

Fall 24. Ausgeprägter linksseitiger Plattfuss (auf der rechten Seite nur andeutungsweise vorhanden.) Leichte Varizen in der l. Wadenregion. Während der letzten 2 Jahre oft Schmerzen im Kreuz; deshalb war der Pat. zuweilen 1—2 Tage arbeitsunfähig. Die letzte Zeit auch zeitweilig Schmerzen im l. Bein, bes. in der Knieregion. — Deutliche Druckempfindlichkeit in der Muskulatur der l. Lumbal- und Wadenregion sowie auch vermehrtes Schmerzgefühl beim LASÈGUEschen Versuch an derselben Seite.

Fall 25. Seit ungef. 10 Jahren (ca. 11 Jahr alt) hat der Pat. an Schmerzen im ersten linken *Metatarsophalangealgelenk* gelitten. Dieses ist auch bei Witterungswechsel etwas geschwollen und die Haut etwas gerötet gewesen. — Bei der Untersuchung wurde auch eine Arthritis mit beinah vollständiger Ankylose im betr. Gelenk festgestellt. Da hierdurch die Extension des grossen Zehs unmöglich ist, bereitet dieses Leiden offenbar grosse Schwierigkeiten beim Gehen. Der Pat. hat oft und bes. die letzten Monate an Rückenschmerzen gelitten, deshalb wiederholt einige Tage arbeitsunfähig. Auch in der l. Knieregion hatte er Schmerzen. — Ausgeprägte Schmerzhaftigkeit in der l. Lumbal- und Gluteal-Region, sowie auch deutliches Schmerzgefühl entlang der ganzen hinteren Seite des Beines beim LASÈGUEschen Versuche. (Vergl. Fall 7.)

Fall 26. Vor 12 J. (9 J. alt) war der Pat. einen Monat wegen *Gelenkrheumatismus* bettlägerig. Die Krankheit soll sich nie wiederholt haben. — Seitdem hat er oft an Schmerzen im Rücken und in den Beinen gelitten, weshalb er in der Schulzeit mehrmals zu Hause bleiben musste. Die Rückenschmerzen, die der Pat. selbst in Zusammenhang mit seiner in der Kindheit durchgemachten Krankheit bringt, dauerten bis vor 5 Jahren. Damals waren sie am stärksten, sind aber seitdem völlig verschwunden. — Keine bestimmt lokalisierte Muskelempfindlichkeit ist feststellbar.

Fall 27. Vor 3 Jahren (18 J. alt) war der Pat. 2—3 Monate wegen »*Kinderlähmung*» bettlägerig, wobei das rechte Bein völlig gelähmt war. Der Pat. wurde dann allmählich ganz gesund, nur ist das r. Bein leicht »eingeschlafen», und der Pat. hat oft an Krämpfen an der hinteren Seite der r. Knieregion gelitten. Ausserdem oft leichte Schmerzen in der r. Glutealregion. — Bei der Untersuchung wurde eine deutliche Schmerzhaftigkeit an der r. Glutealregion sowie auch »positiver LASÈGUE» an derselben Seite festgestellt.

Diese Equivalentfälle scheinen mir in besonders hohem Grade geeignet zu zeigen, dass es zwischen gewissen »muskelrheumatischen» und neuralgischen Symptome keinen prinzipiellen Unterschied gibt. *Die Equivalentsymptome sind nämlich offenbar nur als abortive Lumbago bezw. Ischias-Symptome anzusehen,* und kommen auch in den Anamnesen der genannten neuralgischen Krankheitsbilder vor.

Wenn auch relativ viel seltener, kamen Equivalentsymptome natürlich auch unter den Fällen »ohne» Veränderungen (Gruppe III) vor. Bei diesen, sowie bei den zu derselben Gruppe gehörenden Lumbago-Patienten, waren aber die Schmerz- und Empfindlichkeitssymptome in den Muskeln gewöhnlich nicht so scharf lokalisiert, sondern von mehr migrierender, polyrheumatischer und polyneuralgischer Art. Gerade diese Patienten waren oft auffallend sensibel (ev. mit Obesitas) und wiesen auch andere Zeichen konstitutioneller Neurose auf (Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Zittern u. s. w.).

In vielen Fällen der in Frage stehenden *»polyrheumatischen» oder »polyneuralgischen» Zuständen* bin ich auf gewisse Schwierigkeiten gestossen, sie von polyarthritischen Leiden zu unterscheiden. Es ist ja auch möglich, dass unter den »Polyrheumatoiden», welche zu der Gruppe III (»ohne» Veränderungen) gerechnet sind, sich einige Fälle befinden, die richtiger zu der Gruppe »leichtere» Polyarthritiden gehören. Zu den Polyarthritiden sind aber in meinen Tabellen nur solche Fälle gerechnet, die ausser den Schmerzen auch Gelenkanschwellungen und Fiebersymptome in den Anamnesen aufwiesen. Ich will auch darauf aufmerksam machen, dass, wenn ein Patient angibt, er wäre z. B. ein paar Jahre nach einer durchgemachten typischen Polyarthritis eine Zeitlang wegen Rückenschmerzen bettlägerig oder arbeitsunfähig gewesen, es nicht leicht ist zu entscheiden, inwieweit auch dieser letztgenannte Krankheitszustand von rein polyarthritischer Art ist (Affektionen der kleinen Gelenke der Wirbelsäule) oder nur neuralgisch ist. In dieser Hinsicht muss also die Beurteilung der »Lumbagofälle» in der Gruppe »Polyarthritiden» immer etwas unsicher bleiben. (Vergl. die Fälle 13 und 26!)

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen über Ischias und Lumbago sowie meine Beobachtungen über die sogen. Equivalentsymptome scheinen mir darauf hinzudeuten, dass *alle die bei diesen Krankheitsbildern in der Ischiasregion oder in der Lumbagoregion oder gleichzeitig in diesen beiden Regionen vorkommenden neuralgischen, neuralgiformen, myalgischen, »muskelrheumatischen» u. a. Symptome eine einheitliche Pathogenese und eine gleichartige Ätiologie haben können.* Sie scheinen mir auch in hohem Grade dafür zu sprechen, dass die Anschauungsweise, die ich in meiner vorigen Arbeit dargelegt habe, nicht nur was die Ischias und die bei Ischiaspatienten vorkommende Lumbago betrifft, sondern auch bezüglich der Lumbago im allgemeinen anwendbar ist.

Nach dieser Anschauungsweise ist also *die Lumbago als eine hauptsächlich zur Lumbalregion lokalisierte Irradiationsneuralgie anzusehen,* die in letzter Hand durch einen Übererregbarkeitszustand im sensiblen System und zwar vor allem im entsprechenden Gebiet des zentralen Nervensystems bedingt ist. Als ätiologisch müssen also bei der Lumbago, wie bei der Ischias, *sowohl lokale* (*periferische*) *als auch allgemeine Momente* in Frage kommen.

Ich will nun etwas näher untersuchen, inwieweit die Konsequenzen meiner Anschauungsweise mit den Angaben der Literatur[1] bezw. mit meinen eigenen Erfahrungen über die Ätiologie der Lumbago übereinstimmen.

Von denjenigen Ursachen periferischer Reizmomente, die der Theorie gemäss als ätiologische bei Lumbago in Frage kommen können, hat man zuerst allerlei *pathologische Veränderungen im betreffenden Gebiet, die zu lokalen Schmerzzuständen* mit Irradiationserscheinungen Anlass geben können. Dies scheint ja auch insofern mit unseren bisherigen Ansichten übereinzustimmen, da man ja schon seit langem die Lumbago in ätiologischen Zusammenhang mit vielen mehr oder weniger schmerzhaften Prozessen besonders traumatischer und inflammatorischer Art gebracht hat, die in den Muskeln, Fascien oder Periostteilen des Rückens oder in den Knochenpartien oder Kleingelenken der Wirbelsäule lokalisiert sind. Auch lokale Einwirkung in der Form von Kälte, Zug, Feuchtigkeit u. s. w. ist ja schon vorher als Ursache der Lumbago hervorgehoben.

Nach der Theorie können ja die bei der Lumbago ätiologisch wirkenden Reizmomente auch *durch Muskelhyperfunktion* zu Stande kommen. Die Ursachen dieser Reizmomente können erstens in Muskelüberanstrengungen infolge besonderer *Arbeitsverhältnisse* u. dgl. gesucht werden. Auch in dieser Hinsicht scheint die Erfahrung die Richtigkeit meiner Theorie schon bestätigt zu haben, indem es ja als eine bekannte Tatsache gilt, dass Überanstrengungen der Rückenmuskeln beim Reiten, Turnen, Heben, bei Arbeiten in vornübergebeugter Stellung u. dgl. Anlass zu Lumbago und ähnlichen Rückenschmerzen geben können.

Zweitens kann aber, wie oben erwähnt, eine gewöhnlicherweise chronischere Form von Hyperfunktion in den Rückenmuskeln entstehen als Folge derartiger Veränderungen und Krankheitszustände, die *auf statischem oder dynamischen Wege* Störungen in der Funktion der Rückenmuskeln hervorrufen. Man hat hierbei zunächst an *alle in den Weich- und Knochen-Teilen des Rückens lokalisierten Veränderungen zu denken, die auf die Tragfähigkeit und auf die Biegsamkeit des Rückens und besonders des Rückgrats beeinträchtigend wirken.* Es ist zu bemerken, dass die Schmerzen bei diesen Rückenveränderungen nicht notwendigerweise in der Nähe der Veränderungen lokalisiert sein müssen, indem eine typische Lumbago sehr wohl von einer z. B. höher hinauf belegenen Wirbelveränderung abhängig sein kann. Die hier gemeinten Rückenveränderungen will ich folgendermassen zusammenfassen: Anomalien, Deformitäten, ankylotische Prozesse und andere *als »statische Anomalien»* wirkende Krankheitszustände in der Wirbelsäule (geheilte Spondylitiden und Frakturen u. s. w.) oder im Muskelsystem (muskuläre Schwächezustände u. dgl.). Als statische Anomalien können selbstverständlich auch die aus anderem Gesichtspunkt oben erwähnten schmerzhaften Veränderungen im Rücken sowie Obesitas gelten.

---

[1] Eine gute Übersicht des gegenwärtigen Standes der Lumbago-Frage findet man in einer neulich erschienenen Arbeit, die von ZOLLINGER unter Mitwirkung von sieben verschiedenen Forschern herausgegeben ist (Beiträge zur Lumbago-Frage. Bern 1919.)

Die ätiologische Bedeutung aller dieser auf statisch-dynamischem Wege wirkenden Rückenveränderungen scheint mir nicht genügend geschätzt zu sein. Es fehlt jedoch in der Literatur keineswegs an Angaben, denen gemäss z. B. Scoliosen, ausgeheilte Spondylitiden und Wirbelfrakturen für das Entstehen der Lumbago disponieren. In neuerer Zeit hat ja übrigens SCHANTZ sehr kräftig betont, dass Insuffizienzzustände der Wirbelsäule auf analoge Weise zu Rückenschmerzen Anlass geben können wie z. B. ein Plattfuss zu Plattfussbeschwerden. Als *»Insuffizienzia vertebrae»* hat auch SCHANTZ eine hauptsächlich von Rückenschmerzen und Kontraktursymptomen bestehendes Symptomenbild bezeichnet, bei dem oft auch Ischiassymptome vorkommen sollen. In vielen dieser Fälle hat er auch als Unterlage der vorausgesetzten Wirbelsäuleninsuffizienz organische Veränderungen nachweisen können, die gerade aus derartigen »statischen» Wirbelsäulenveränderungen bestanden, die ich oben besprochen habe. — Die SCHANTZsche Auffassungsweise ist auch in schöner Weise von PLATE und KAHLMETER bei der Erklärung der bei der Spondylitis deformans so oft vorkommenden Lumbagosymptome verwertet worden.

In den meisten Fällen der SCHANTZschen Symptomenkomplex »Insuffizienzia vertebrae» können aber keine organischen Veränderungen als Unterlage der Rückgratsinsuffizienz nachgewiesen werden. SCHANTZ hat deswegen angenommen, dass in diesen Fällen eine Art funktioneller Insuffizienz in der Wirbelsäule vorhanden sein muss. Diese Annahme kann aber in keiner Weise bewiesen werden. Meiner Meinung nach ist übrigens diese Arbeitshypothese für die Erklärung derartiger Fälle kaum mehr notwendig. Denn meiner Untersuchungen gemäss gibt es noch eine ganze Gruppe periferischer Momente, die zu Lumbagosymptomen Anlass geben können. Diese Ursachsmomente sind, soviel ich weiss, bisher von keinem Forscher beachtet worden.

Ich denke hier an die ganze Menge der *in den unteren Extremitäten im Becken oder in dessen Umgebung lokalisierten Veränderungen*, die auf die oben erwähnte Weise zu Hyperfunktion besonders der Muskelgruppen führen müssen, die bei der Lumbago angegriffen sind. Wie ich es schon oben näher auseinandergesetzt habe, können hierbei beinahe alle in den unteren Extremitäten u. s. w. lokalisierten Veränderungen in Frage kommen, *die zu Störungen der normalen Muskelfunktion beim Gehen Anlass geben.* Auf dieselbe Weise müssen übrigens auch *hochgradige Überanstrengungen beim Gehen an und für sich* wirken können.

Da aber nach der Theorie die Lumbagosymptome von Irradiationscharakter, d. h. von reflektorischer Natur sind, kann man sich auch die Möglichkeit denken, dass die auslösenden periferischen Reizmomente in *entfernter gelegenen Organen* lokalisiert sind. Man hätte dann mit Reflexschmerzen in bisher allgemeiner anerkanntem Sinne zu tun. Es ist ja auch bekannt, dass bei gewissen Krankheitszuständen der Nieren, der Gallenblase, der Pleura, der Genitalia, des Ventrikels u. s. w. die Patienten Schmerzen im Rücken empfinden können. Meiner Erfahrung nach geben aber diese Veränderungen nur dann Anlass zu Symptomen in den an der Hinterseite gelegenen Rückenmuskeln, wo die normale Funktion dieser Muskulatur beim Gehen, Stehen oder Atmen gestört wird.

Von allen den erwähnten als ätiologisch in Betracht kommenden periferischen Reizmomenten scheinen mir diejenigen die grösste praktische Rolle zu spielen, die chronischer Natur sind. Nach meiner Erfahrung sind auch bei der Lumbago wie bei der Ischias *diejenigen Veränderungen als die von ätiologischem Standpunkt wichtigsten anzusehen die als statische Anomalien wirken.* — Die ätiologische Bedeutung gewisser akuter Überanstrengungen, Verhebungen, Muskelzerreissungen, Erkältungen u. dgl. sowie auch Krankheitszustände in enfernteren Organen scheint mir dagegen geringer als man es sich gewöhnlich vorstellt. In derartigen Fällen, wo solche Momente den Schmerzanfall auszulösen scheinen, dürfte man meistenteils auch chronisch wirkende Ursachsmomente nachweisen können, und zwar bei älteren Patienten vor allem in der Form einer Spondylitis deformans, bei jüngeren in der Form einer Rückendeformität, einer Kniegelenksaffektion, einer statischen Anomalie u. s. w. Trotzdem können selbstverständlich die erwähnten akuten Momente für das Auslösen des neuralgischen Anfalles Bedeutung haben, indem sie immer einen akuten Zuschuss von periferischer Reizmenge bedeuten.

Wie es aus den obigen Untersuchungen und Auseinandersetzungen hervorgehen dürfte, können also meines Erachtens periferische (organische) Ursachsmomente bei Lumbago in weit grösserem Umfange nachgewiesen werden, als man es sich bisher vorgestellt hat. Und doch habe ich im Gegensatz zu den meisten früheren Forschern die Lumbago als ein *auf funktionellem Wege entstandenes Krankheitsbild* angesehen. Wenn dies richtig ist, folgt, dass den Lumbagosymptomen nicht notwendigerweise hinsichtlich ihrer Ausbreitung ein organisches Leiden entsprechen muss. Damit stimmen auch die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen über Lumbago, die bisher ausgeführt sind, überein. Es ist nämlich hierbei nicht gelungen in den excidierten schmerzenden Muskelpartien irgendwelche mikroskopische Veränderungen nachzuweisen (SCHMIDT, AUERBACH).

Wie erwähnt, sind aber die Ursachen der Lumbago nach der »funktionellen» Anschauungsweise keineswegs nur periferischer Natur. Wie bei der Ischias kann nämlich auch bei der Lumbago alles, *was überhaupt auf das sensible Nervensystem im ganzen erregbarkeitssteigernd wirkt*, von ätiologischer Bedeutung sein. Die Erfahrung scheint auch in dieser Hinsicht die Theorie gewissermassen schon bestätigt zu haben. Es fehlen nämlich in der Literatur keineswegs Angaben, nach denen *z. B. Infektionen, Intoxikationen, meteorologische Einflüsse und neurotische Zustände* als ätiologisch bezw. disponierend bei Lumbago wirken können. Die ätiologische Bedeutung dieser generellen Momente und besonders der konstitutionellen Neurose scheint mir aber im allgemeinen gar zu wenig beachtet zu sein. Übrigens ist die Art der Wirkung dieser Momente nach meiner Theorie eine ganz andere, als man es sich gewöhnlich vorstellt. Einer Lumbago in Zusammenhang mit z. B. einer akuten Infektion braucht nämlich nicht notwendig eine auf metastatischem Wege entstandene inflammatorische Myitis zugrunde zu liegen, denn es genügt die Annahme, dass die Infektion eine allgemeine Überempfindlichkeit im sensiblen System herbeiführt, und dass die Lumbalregion ein Locus minoris in oben angedeutetem Sinne ist. Dies stimmt übrigens mit der Erfahrung, dass bei Infektionen, Witterungswechsel, psychische Depressionen u. s. w. neuralgische bezw. »rheumatische» Schmerzen oft gerade in solchen Körperteilen auftreten, in denen sich schon vorher Reizzustände vorfinden oder vorgefunden haben (z. B. in einem ev. geheilten traumatischen Schaden. Vgl. das Verhalten des »Rheumatismus» bei Witterungswechsel.)

Ich will aber nicht leugnen, dass man bei der Lumbago oft nicht im Stande ist, weder objektiv noch anamnestisch, irgendwelche periferische Momente nachzuweisen, die die Lokalisation der Neuralgie erklären können. Hierzu ist aber zu bemerken, dass in dieser Beziehung die *Diagnose* schon aus dem Grunde *oft unvollständig werden muss*, dass die periferischen Momente gar nicht bedeutend sein müssen. Gerade in solchen Fällen, wo keine oder nur unbedeutende periferische Momente nachgewiesen werden können, wird man auch oft feststellen können, teils dass die einer allgemeinen Hypersensibilität bedingenden Momente (s. oben) mehr hervortretend sind, teils dass die Schmerzen nicht so konstant und bezüglich der Lokalisation nicht so beschränkt sind. Sie sind dann nämlich oft von mehr ausgeprägt *migrierender, polyneuralgischer* oder *polyrheumatischer Art.* Es lässt sich denken, dass in derartigen Fällen schon physiologische, z. B. durch die normale Muskeltätigkeit hervorgerufene Reizzustände, ausreichen, um die pathologischen Schmerzreaktionen hervorzurufen. Wenn hierbei die Schmerzen sich besonders oft in der Lumbalregion lokalisieren, scheint dies nicht ganz unerklärlich, wenn man bedenkt in wie hohem Grade das Muskelsystem gerade dieser Region beim Gehen beteiligt ist.

Man muss also im einzelnen Falle bei Lumbago sowie bei Ischias *immer das Verhältnis zwischen periferischen lokalen Momenten und dem allgemeinen sensiblen Erregbarkeitszustand berücksichtigen.* Dies scheint mir besonders dann notwendig, wenn es gilt die *sogar dominierende ätiologische Rolle der Neurose* zu beurteilen. Wo die Neurose von den Ärzten überhaupt als ätiologisch beachtet wird, geschieht es gewöhnlich in der Weise, dass man differentialdiagnostisch zu entscheiden versucht, ob man es mit einer »funktionellen» oder mit einer »organischen» Lumbago bezw. Ischias zu tun hat. Eine derartige Fragestellung scheint mir aber prinzipiell unrichtig, denn nach meiner Auffassung sind die genannten Krankheitsbilder immer nur durch rein funktionelle Schmerzsymptome gekennzeichnet. Man muss aber immer das periferische Moment nachzuweisen versuchen, das die spezielle Lokalisation der Schmerzäusserung bedingt. Gelingt dies, gilt es dann zu entscheiden, in welchem Grade die funktionelle Schmerzreaktion im Verhältnis zu der periferischen Ursache als pathologisch anzusehen ist und inwieweit die pathologische Reaktionsweise des Nervensystems durch ev. nachweisbare allgemeine Momente (s. oben) erklärt werden kann. Wo als Ursache der Neuralgie z. B. nur eine Neurose nachgewiesen werden kann, ist also die Diagnose streng genommen immer unvollständig. Wenn aber die neurotische Komponente dabei bemerkenswert gross ist, hat man Grund zu der Annahme, dass diese Unvollständigkeit wenigstens von therapeutischem Gesichtspunkte aus von geringerer Bedeutung ist.

In Bezug auf die Ätiologie der Lumbago will ich noch hinzufügen, dass man bei dieser wie bei allen Schmerzäusserungen überhaupt *immer mit der Summe aller vorhandenen schmerzerzeugenden Momente zu rechnen hat, seien sie lokaler oder allgemeiner Art.*

Schliesslich will ich betonen, dass meine Anschauungsweise nur als eine Arbeitshypothese zu betrachten ist, deren wichtigste Aufgabe ist, unsere Erfahrungen über Lumbago in einfacher Weise zusammenzufassen und die Aufmerksamkeit auf die ätiologische Bedeutung gewisser bisher nicht genügend beachteter Momente zu lenken. Als wichtigste Ergebnisse meiner Untersuchungen scheint mir hervorzugehen, dass

1) *die Lumbago ein Krankheitsbild von hauptsächlich neuralgischer Natur ist, deren Ätiologie und Pathogenese in beachtenswert vielen Fällen von derselben Art wie die der Ischias ist,* und dass

2) *viele in der Lumbago- bezw. in der Ischiasregion auftretenden sog. myalgischen oder muskelrheumatischen Symtome nur als abortive Lumbago- bezw. Ischias-Symtome aufzufassen sind.*

Resumé.

The writer proceeds from the results of his previous investigations of sciatica. (Acta medica scand. Vol. LIII Fasc. III. 1920.). According to these researches a great number of heterogeneous peripheric pathologic changes, localized to the lower extremities, the back or the pelvis, are of ætiological importance as regards the origin of sciatica. This disease is regarded by the author as an irradiating or reflected neuralgia, thus being always secondary to stimuli from the peripheric nervous system.

The writer also shows, how in patients suffering from sciatica, lumbago-symptoms not only frequently occur as partial symptoms of sciatica, but also in its anamnesis in form of isolated symptoms. He declares this form of lumbago (in sciatica-patients) to be of the same neuralgic nature and to have the same causes of disease as sciatica itself. — The relations between sciatica and lumbago is illustrated by an analysis of the function of the lumbar musculature, this function being intimately connected with the action of the muscles of the lower limbs whilst walking. That is to say, the writer considers, that both sciatica and lumbago, in conformity with certain other neuralgic symptoms (compare professional neuralgias and static pains), can be caused by muscular hyperfunction.

The writer further tries to investigate how far even other forms of lumbago (in non-sciatica-patients) may be in causal connection with such peripheric changes, as may be regarded of ætiological importance as regards the origin of sciatica. For this purpose he has examined a material of 1 578 conscripts. This material was distributed into 3 groups, and marked as follows: »more severe» (group I), »easier» (group II) or »no changes» (group III); the writer having whenever opportunity offered itself taken an objectiv point of view, and where not, he did rely on anamnesis.

The pathologic changes and diseases here considered consisted of: 1) Affections of the back, 2) the pelvis and its surroundings, 3) Affections of the hipjoint and the femur, 4) Affections of the knee-joint, 5—7) Genu valgum, varum and recurvatum, 8) Injuries of the foot, 9) Flat foot, 10) Anomalies of the foot, 11)

Polyarthritis, 12) Varices, 13) »Static weakness», 14) Fracture of the lower legs, and 15) Certain other affections.

The author finds, that among 318 cases belonging to group I, 78 cases had suffered from »lumbago», whereas among 864 cases belonging to group III, only 15 cases of »lumbago» were stated. (Among the remaining 396 cases, group II, there were 24 cases of »lumbago».) Hence the writer concludes, that in many of his cases of »lumbago» the changes, that had been pointed out, must have been of ætiological importance for the origin of lumbago. Also several other circumstances (localization of the symptoms etc.) as well as 17 related histories of disease are arguing in favour of the probability of this conclusion.

The examined material, including also 14 cases of sciatica, seems even to a higher degree to bear out the author's previously expressed opinion, that those changes are of ætiological importance also as regards the origin of sciatica.

Upon this the writer relates 10 histories of disease of so-called equivalent-cases, showing certain less prononuced neuralgic or »rheumatic muscular» symptoms in the lumbar region or in the »sciatic region» or in both these regions simultaneously. These symptoms, also seeming to be causal connected with changes of the said kind, are regarded by him as abortive lumbago-respectively sciatic symptoms. The ætiological function of the change being unilateral, these »equivalent symptoms» are — in analogy with the more typical sciatic and lumbago symptoms — as a rule unilateral, and localized to the same side as the change.

The writer is particularly calling attention to the fact, that for the origin of lumbago as well as of sciatica, peripheric changes and diseases can be of ætiological importance even when the changes in question only can be pointed out in the anamnesis.

Finally the writer is propounding a theory of the ætiology and the pathogenesis of lumbago. This theory, in essential parts, agrees with his previous statements concerning sciatica. His point of view regarding lumbago may briefly be summarized as follows:

Lumbago is to be regarded as an irradiating or reflected neuralgia. Thus a great number of different forms of peripheric stimulations, being of such a nature and localization, that an irradation of pain in the lumbar region can be provoked, may be of ætiological importance for the origin of the neuralgia.

The neuralgic pain reaction in question however, usually more or *less pathologic in regard to the peripheric stimulation, seems as a rule to imply a »neuralgic disposition» for its origin, that is a state of general hypersensibility in the central nervous system. Here the constitutional neurosis seems especially to be of importance. But other momenta too may from the same point of view act ætiologically, such as psychic depression, infection, intoxication, cachexias, meteorological influences and so forth.*

The localization of neuralgia to the lumbar region is determined by the peripheric stimulation. The causes of the peripheric stimulus might in most cases of lumbago be pointed out objectively or anamnestically. They might consist of all kinds of injuries (trauma, coldness etc.), *or of active pathologic changes in the spine or in the soft parts of the lumbar region* (spondylitis, muscular rupture etc.) *or possibly in certain visceral organs* (renal deseases etc.). *Of greater importance, however, seem to be all momenta, that somehow lead to hyperfunction of the muscular system of the lumbar region. Thus a great number of different anomalies, deformities, anchylosing processes, painful lesions or certain other states of disease* (obesitas, muscular weakness etc.), *which are followed by disorders in the muscular function brought on by walking and standing, may be able to provoke lumbago. The changes acting ætiologically in this way may be localized not only to the lumbar region, but also to other parts of the back, as well as to the lower extremities of or the pelvis, or the annexed organs.*

Sciatica and lumbago, as well as certain other neuralgic or so called rheumatic muscular symptoms in these regions are from a pathogenetic and even from an ætiological point of view to be regarded as equivalent neuralgic diseases.

(From St. Johannes Stiftelse Dr Fr. Vogelius and Alm. Hospt. Dr. I. Stein.

Spontaneous Variations in the Strength of the Wassermann Reaction.

By

Dr. TH. E. HESS THAYSEN.

It is a common experience that two Wassermann tests made on the same patient are not always of the same strength, even when the patient has not been treated and no new symptoms have appeared in the interval. Such variations can be attributed either to experimental error in carrying out the test, or to spontaneous changes in the amount of the substance on which the reaction depends. These spontaneous variations in the Wassermann Reaction's titra are, so far as I know, only superficially dealt with in the Danish literature. In the foreign literature I have only been able to find one series of experiments touching on this point, which were carried out by Craig[1] on 10 syphilitic prisoners in the primary, secondary and latent stages. All the patients showed variations in the strength of the Wassermann Reaction. I will quote a few examples, choosing, for the sake of comparison, the quantities of serum from his experiments which are roughly the same as those commonly used in Denmark.[2]

---

[1] Tl. Americ. Med. Assoc. 1917, p. 1232.

[2] The largest amount of serum used by Craig was 0.1 c. c. He uses the following signs, —

+ +	for	0	haemolysis	
+	»	< 50 %	»	
+ —	»	> 50 %	»	
—	»	complete	»	= negative reaction.

All the Wassermann tests in this paper were made at the State Serum Institute, Copenhagen, and the standard technique employed is described by Boas in »Die Wassermannsche Reaktion», 1914.

Latent Syphilis.

Quantity of Serum c. c.				Day.			
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
0.1	+ +	+	+ +	+	+ +	+ +	+
0.04	+	+ —	+	+ —	+ +	+ +	+
0.02	+ —	—	—	—	+ +	+ +	—

Secondary Syphilis.

Quantity of serum c. c.				Day.			
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
0.1	+ +	+ —	+	+	+ +	+ +	+ +
0.04	+ —	—	+ —	—	+	+ —	+ —
0.02	—		—		+ —	—	—

Primary Syphilis.

Quantity of serum c. c.				Day.			
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
0.1	+	+ +	+ +	+	+ +	+	+ +
0.04	+	+ +	+	+ —	+ +	+	+ +
0.02	+	+ +	—	—	+	—	+ +

In the first series it will be seen that the titra varies between complete and partial inhibition during the first four days, for 0.1 c. c. of patient's serum, which, as we shall see later on, lies within the experimental error of the technique as performed at the Danish State Serum Institute. A spontaneous variation occurs between the 4th + 5th days and again between the 6th + 7th days, as seen in the tubes containing 0.04 c.c. and 0.02 c.c. of serum. The differences shown in the table correspond to variations from 20 % - - 60 % - - 100 % to 0 % - - 0 % - - 0 %; and from 0 % - - 0 % - - 0 % to 20 % - - 40 % - - 100 % as estimated at the State Serum Institute. In the second series there are no variations which lie outside the experimental error. In the third series spontaneous variations occur on the last three days, — the percentages of haemolysis would here be 0 - - 0 - - 20; 20 - - 40 - - 100; 0 - - 0- - 0. On the whole, however, Craig's experiments are difficult to compare with mine, as he has used a different technique. Nor does he give the experimental error of his method, and in the short summary of his paper which is at my disposal, he does not mention whether, at the same time, his patients were under treatment. As regards the technique used at the Danish State Serum Institute, Boas and Thomsen[1] have given the experimental error as follows. The difference between two adjacent tubes in the series showing partial inhibition and complete haemolysis respectively, is within the limits of error. In the case of complete inhibition the difference between two adjacent tubes showing no haemolysis lies within the experimental error, and differences in the figures for partial haemolysis are then valid.

---

[1] Ugeskrift f. Læger, 1918 No. 33. The limits of the error in titration were fixed by Boas and Thomsen by using the same amount of patient's serum and

For example as regards the strength of the WASSERMANN Reaction,

Serum c.c.	Haemolysis %		Serum c.c.	Haemolysis %
0.2	0	is equivalent to	0.2	0
0.1	0		0.1	60
0.05	60		0.05	100
0.025	100			
0.2	60	is equivalent to	0.2	0
0.1	100		0.1	60
			0.05	100
0.2	0	is stronger than	0.2	0
0·1	0		0.1	60
0.05	10		0.05	100
0.025	100			
0.2	60	is weaker than	0.2	0
0.1	100		0.1	10
			0.05	100

BOAS & THOMSEN emphasize that because a difference in two tubes falls within the experimental error we are not justified in concluding that it is not an expression of a more or less well marked variation. In judging the spontaneous variations in my experiments I have naturally allowed for the experimental error of the method, but as regards the stronger reactions I have regarded the difference of a »zero» summarily as lying within the limits of error and I have then neglected the figures for partial haemolysis. In the case of reactions which showed only partial inhibi-

---

the same mixture of the other substances which take part in the reaction in simultaneous experiments. Whether similar changes occur from day to day within these other substances causing variations in the strength of the reaction, is not yet absolutely decided. If this is the case the variations which we now take to be caused by alterations in the content of active substancy in the patient's serum, could be attributed partly or completely to changes in the other components. But whatever the explanation, from a practical point of view we have to reckon with the presence of the variations and attempt to interpret them.

tion variations towards a negative reaction are included in the tables on account of their clinical significance in spite of the fact that they lie within the experimental error according to Boas & Thomsen.

The material for my experiments consisted of 66 patients on whom 185 Wassermann Reactions were carried out. Of these patients 44 denied ever having had syphilis or being treated for it. The remaining 22 were syphilitic, 21 of them having been previously treated, but between the last treatment and the first Wassermann test there was an interval of at least 10 years, so that treatment can hardly be considered to have any influence on the present variations. Clinical symptoms were present in 23, 12 were suspects, and 31 showed no signs of syphilis at all. All the patients came from St. Johannes stiftelse, Almindeligt Hospital, or »De gamles By», and most of them had either been inmates of these institutions for many years (as long as 20—30 years) or had been admitted many times, often being moved from one to the other. Their clinical notes therefore afforded a check on their statements. The material is thus particularly well suited for the investigation of spontaneous variations in the strength of the Wassermann Reaction, but other circumstances have contributed to taint it with a certain amount inheterogeneity, both as regards the number of tests performed on the same individual and also with reference to the time which elapsed between the tests. In 25 cases 3 or more (up to 8) tests were done on the same patient; in 41 cases only 2. In 36 cases there was an interval of about a year between the first and last tests, in 19 about half a year and in 11 more than a year. In spite of this I hope my results will have a certain amount of interest. Before discussing the spontaneous variations in the positive Wassermann Reaction, I will quote a few examples illustrating them.

No. 1. (11376) Woman, 75 years old. Diagnosis, — syphilitic meningo-myelitis. Never been treated. W. R. 4. V. 20: 40—100: 8. V. 20: negative; 14. V. 20: 0—20—100; 21. V. 20: negative; 21. VII. 20; 20—100. Died.

No. 3. (391) Woman, 89 years old. Diagnosis, — Carcinoma of the stomach; previously had syphilis. Argyll-Robertson pupil. treated 67 years ago. Earlier skin lesions. W. R. 8. X. 19: 0—60—100; 15. X. 19: negative; 24. X. 19: 0—60—100; 7. XII. 19: 60—100.

No. 4. (3) Man, 45 years old. Diagnosis, — Pulmonary tuberculosis. Never been treated. W. R. 16. VII. 19: 0—0—0—20—100; 24. VII. 19: 0—20—100; 7. VIII. 19: 0—0—20—100; 21. VIII. 19: 0—0—20—100.

No. 5. (5004) Man, 81 years old. Diagnosis, — syphilitic meningo-myelitis with hemiplagia. Never been treated. W. R. 1. V. 19: 20—100; 26 VIII. 19: 0—0—60—100; 13. X. 19: 0—100; 19. II. 20: 10—100.

In the first case the variations can be put down to experimental error. In all the others there is at any rate one spontaneous variation.

From the above cases we may conclude that variations in the titre of the Wassermann Reaction which lie outside the boundaries of error can be demonstrated in samples of serum taken at a week's interval; and also that even if the reaction remains constant for a series of tests a spontaneous variation may be found either before or after. When the titre can vary in the course of such a short time, according to Craig's experiments indeed, in the course of a day, it naturally savours of a chance happening, what results two samples taken at an interval chosen at random show, and nicely illustrated by the following figures.

In 25 cases where 3 (8 cases) or more tests were done, the reaction was constant only in 3; in 41 cases where 2 tests only were done it was constant in no less than 25. On the other hand it seems as if the variations occur quicker and are therefore more easily demonstrable in patients whose reaction shows only partial inhibition or no haemolysis with 0.2 c.c. serum, than when a stronger reaction is present as shown by the cases where only 2 tests were carried out.

Table I.

41 patients on which only two tests were performed.

Haemolysis	Weaker.	Unchanged.	Stronger.	Group.
Partial	5 (5 negative)	4	1	A
0 with 0.2 cc. serum .	4 (4 negative)	2	1	B
0 with 0.1 c.c. › .	2 (1 negative)	9	—	C
0 with 0.05 c.c. › and less	2	10	1	D
Total	13	25	3 = 41 patients.	

That the differences between the weaker and the stronger reactions lie in the fact that the latter are for a longer time constant in the same patient than the former, is illustrated by Table II, from which it follows that variations are found just as frequently in patients who show a strong reaction in the first test (Groups C + D) as in those who show a weak reaction (Groups A + B), if only a sufficient number of tests are made. The weaker reactions even seem to vary more quickly than the stronger.

Table II.

25 patients on which three more tests were performed.

Haemolysis.	Weaker.	Unchanged.	Stronger.	Group.
Partial	4 (4 negative)		2	A
0 with 0.2 cc. serum . .	5 (5 negative)	1	2	B
» 0.1 cc. » . .	1 (1 negative)	1	1	C
» 0.05 cc. » and less	6 (3 negative)	1	1	D
Total	16	3	6 = 25 patients.	

Judging from Craig's experiments and those brought forward here, I think it is justifiable to conclude *that the titre of the* Wassermann *Reaction in the same patient is practically never constant, but that it will show variations outside the experimental error if the test is done sufficiently often.*

I have plotted curves showing the variations in cases which have been tested a number of times (6—8 times) with about the same intervals, in order to see whether any uniformity in the appearance of the variations could be demonstrated but without success. Sometimes there was a sudden movement in a series of constant reactions, at other times a steady fall in the titre, and again in other cases the curve had a more wave-like course.

Out of the 185 tests there were 36 which varied beyond the limits of error, which means on an average every fifth one. It was in the direction of a weaker Reaction in 22, and a stronger in 14. Of the 41 patients that were only tested twice, there were 11 who varied (8 weaker and 3 stronger), the remaining 25 variations occurring amongst the other 25 patients who had 3 or more tests performed on them.

In 30 cases the variations only just exceeded the experimental error by one degree for example,

0 — 40 — 100 to negative reaction,
0 — 40 — 10 to 0 — 0 — 0 — 60 — 100,
60 — 100 to 0 — 0 — 40 — 100.

In 6 cases the differences were greater.

No. 6. (266). Never been treated. No certain sign of syphilis, which was denied. W. R. 12. IV. 19: 0—0—10—100; 22. V. 20: negative.

No. 7. (3591). Never been treated. Syphilis denied. Cutaneous gumma on left leg. W. R. 12. IV. 19: 0—0—0—20—100; 16. IV. 19: negative; 29. IV. 19: 0—0—0—0—60—100.[1]

No. 8. (13194). Syphilis 42 years ago. Last treated in 1905. W. R. 1916: negative; 1. XI. 19: 0—0—0—10—100; 6. IX. 20: negative.

No. 9. (418). Never been treated. Syphilis denied. In 1907 had an infiltrated sore in the coronary sulcus. W. R 1917: negative; 27. IX. 19: 0—0—0—60—100; 26. V. 20: 20—100

No. 10. (326). Syphilis 46 years ago. Treated then but never since. W. R. 18. VII. 19: 0—0—0—0—0—0—20—100; 12. V. 20: 0—0—0—10—100.

No. 11. (36). Man, 75 years of age. Syphilis many years ago. W. R. 24. XI. 17: negative; 25. IV. 19: 0—0—60—100.

Thus we conclude that differences in the strength of the Wassermann Reaction which exceed the experimental error by a serum dilution (one tube in the series) are met with in nearly all patients with a positive reaction, so that one cannot attribute any practical significance to them. Although greater differences are much less frequent, it is impossible in a given case to be certain that a difference between a negative reaction and no haemolysis with 0.05 c.c. serum or partial inhibition and no haemolysis with 0.025 c.c. serum, lies outside the limits of a spontaneous variation.

A variation from »*first time*» positive to negative reaction or *vice versa* will always be very surprising and embarassing to those whose duty it is to assess the Wassermann Reaction's significance in practice. Such variations appear with different frequency in the various grades of titre of the Wassermann Reaction, which is only to be expected.

Of 24 cases of partial inhibition in the first test, 10 subsequently gave a negative reaction.

Of 24 cases of no haemolysis with 0.2 c.c. serum, 7 subsequently gave a negative reaction.

Of 21 cases of no haemolysis with 0.1 c.c. serum, 1 subsequently gave a negative reaction.

Of 21 cases of no haemolysis with 0.05 c.c. serum and less, 2 subsequently gave a negative reaction.

---

[1] The short time, 4 days, which elapsed between the first (positive) and second (negative) tests makes it probable that some other sample has been substituted by mistake. That I am unable to distinguish such from a true variation goes without saying.

1 case of negative reaction in the first test was followed by partial inhibition.
2 » » » » » » » » were followed by no haemolysis with 0.2 c.c. serum.
1 » » » » » » » » was followed by no haemolysis with 0.1 c.c. serum.
2 » » » » » » » » were followed by no haemolysis with 0.05 c.c. serum.

The clinician has accustomed himself to regard the change from partial inhibition to negative reaction as showing the slight diagnostic value of partial inhibition, which is not absolutely justifiable, as the above figures show. A single negative reaction will always be without significance, and the Wassermann Reaction in such cases must be repeated several times before any conclusions can be drawn. One feels, much more confident about the stronger reactions such as no haemolysis with 0.2 c.c. serum and smaller amounts; so much greater therefore is the surprise when they are followed by a negative reaction the next time they are tested without the patient having been treated in the meantime. Where one finds the reaction changing from positive to negative and back again, as in case 2, it is reasonable to look upon these variations as spontaneous and call the reaction positive.[1] The single negative reaction has no importance whatever. Rather different is the case when a patient first gives one or more negative reactions followed by a series of positive ones a long time (years) afterwards. Although this phenomenon will be encountered most frequently in patients whose Wassermann Reaction has become negative on account of treatment and afterwards turned positive in harmony with a new outburst of the disease, yet the same thing is found, as the examples quoted below will prove, when it is impossible to discover any symptoms of syphilis, in spite of repeated examinations, which might be the cause of the positive reaction.

---

[1] It would be reasonable to suppose, — always on the assumption that the variations in the strength of the Wassermann Reaction are due to variations in the content of the reacting substance in the blood — that a negative reaction in such cases only signifies that the amount of reacting substance is so small that the quantity found in 0.2 c.c. serum is unable to produce even partial inhibition.

No.[1] 9. (478). Man 65 years of age. Treated at St. Johannes Stiftelse twice in 1907, 1909, 1915, 1916, 1916—17, 1919. Admitted again on 25. V. 20. Absolutely denies syphilis. Wife healthy, no abortions. Infiltrated sore in coronary sulcus in 1907, healed with infiltration without antisyphilitis treatment. Admitted 2 months after without a sign of syphilis, nor could such be found on several subsequent visits to the hospital. Diagnosis, — Emphysema, bronchitis, arteriosclerosis. 1917 alcohol polyneuritis. 1920, no sign of syphilitis of the nervous system (Dr. KRABBE). Ophthalmoscopy (Dr. RÖNNE), nothing abnormal. Cerebro-spinal fluid normal. W. R. negative. 1. VI. 20. W. R. blood negative 3. XI. 16; 27. IX. 19: 0—0—0—60—100; 26. V. 20: 20—100; 24. VI. 20: 20—100.

No. 6. (36). Man, 75 years old. Treated at St. Johannes Stiftelse in 1917, 1917—18, 1919, 1919—20. Denied syphilis in 1917. 1919 admitted having had syphilis in his youth, treated at K. H. with ointment, but remembers nothing more. During his several visits to hospital no signs of syphilis were found, and no cicatrices. 1917—18 treated for pneumonia, 1919 for melans-sarcoma of the choroid (microscopy Dr. RÖNNE). 1919—20 gangrene of the right foot. Bronchopneumonia. Nervous system (Dr. KRABBE) displayed no abnormality; remaining organs showed no sign of syphilis. W. R. 11. IV. 17. negative; 24. XI. 17. negative; 25. IV. 19: 0—0—60—100; 2. V. 19: 0—20—100; 10. V. 19: 0—40—100; 19. V. 19: 60—100; 28. V. 19: 0—20—100: 29. XII. 19: 10—100.

No. 8. (13194). Woman, 66 years old. Treated in 1877 for syphilis; also in 1878, and again in 1884 at the K. H. and St. Hans Hospital for mental diseases. 1905 treated of K. H. for paranoia. No treatment since 1878 so far as the patient and the clinical notes at the Infirmary where she was admitted in 1916 are concerned. Examined in 1916, 1919 and 1920. No signs of syphilis. W. R. 1916 negative: 7. XI. 19: 0—0—0—10—100; 2. IX. 20: negative.

No. 12. (358). Woman, 44 years old. Syphilis in 1895. Treated in 1895 and 1906, not later. 1916 hemiplegia. Examined 1916, 1919 and 1920, nothing abnormal apart from the remains of hemiplagia. 1916 W. R. negative; 18. VII. 19: negative; 12. V. 20: 0—60—100.

No. 13. (617) Man, 44 years old. Syphilis 20 years ago. Treated at that time but not later. Admitted to the General Hospital for pulmonary tubercle in 1916. Examined 1917, 1919 and 1920. No signs of syphilis. W. R. 20. VIII. 19. negative; 14. VIII. 19: 0—10—100. 9. VI. 20: 20—100.

No. 14. (253). Man, 55 years old. Syphilis, 1897. Treated then, but never later. General Hospital 1916 for pulmonary tubercle. Examined 1916, 1918 and 1919. No signs of syphilis. W, R. 25. XI. 16: negative 16. VII. 19: 10—100.

A consideration of such cases makes one question whether the positive WASSERMANN Reaction nevertheless is due to an exacerbation of the syphilitic infection, of which the anatomical substrate evades detection at the clinical examination, or whether the change from negative to positive reaction is but an expression of spontaneous variations in the amount of antibodies giving rise to corresponding changes in the Wassermann Reaction in the interval between the first negative and first positive reactions. If we accept the first explanation, we admit the generally accepted idea that a positive reaction is the sign of active syphilis, while we avoid this point of view by allowing that the variations are the result of spontaneous changes in the amount of antibodies. It ought to by improbable that variations from positive to negative and back again to positive, which can be demonstrated in the course of a week or even quicker, are an indication that the syphilitic lesion has become inactive, only to suffer another outburst in a few days time. Therefore it may be probable that the changement from negative into positive reaction, also in the cases cited above, in which wo clinical signs of an active syphilis could be detected, ought to be explained as spontaneous variations in the strength of the Wassermann Reaction, in spite of the much greater intervall (2—3 years) that elapsed between the latest negative and the first positive test performed.

---

[1] The number neer partly to the previously cited cases.

Can the Wassermann Reaction in acquired syphilis spontaneously disappear and remain negative? As far as I am aware this occurrence must be very rare,[1] but judging from the material put forward in this paper it seems not to be the case. For judging from the results of the first and latest tests we find that a negative reaction is found relatively just as often in cases in which the interval between the tests is only half a year as in those where the intervening period is a year or more. Thus one would be inclined to think, that once a patient has a positive reaction, he keeps it his whole life through if it is not caused to disappear by treatment. In favour of this view is the fact that I have been able to demonstrate positive reactions in patients whose infections, probably untreated, had occurred 40 to 50 years ago, and who died of some other disease than syphilis.

In conclusion I will shortly investigate whether the clinical aspect of the patients throws any light on the appearance of these variations. I would first draw attention to certain peculiarities in my patients. The majority of them were old — over 60 years of age, while their syphilitic infection dated back about 30 to 50 years. Then the disease from which 23 of the patients suffered was distinguished by marked chronicity and mildness. Most of them were out of bed and felt well, apart from disabilities associated with hemiplegia or tabes. Four died — a woman of 79, of old age and syphilitic meningomyelitis; a woman of 89, of cancer of the stomach; a man of 59, of aneurysm of the aorta and tabes; and a man of 65, of progressive tabes. Nineteen patients displayed syphilitic nervous lesions, 6 aortitis (2 associated with tabes, 1 with hemiplegia), and 1 case had a cutaneous gumma on the left leg. The numbers are too small to allow of a division of the cases into groups according to the character of the disease and its subsequent activity. That the peculiarities of the cases above mentioned play a role in the production of the variations is, on the whole, improbable, partly because Craig's experiments do not support this view, and partly because the variations arise just as frequently in cases with symptoms of syphilis as in those without. Although my material is only small in quantity I did not wish to omit mentioning the above points.

---

[1] See the last quoted explanation of the negative reaction.

[2] Boas reports, in ›The Wassermann Reaction› page 139, that the positive reaction in a patient with secondary syphilis disappeared simultaneously with the disappearence of the lesions without treatment.

Taking into consideration the first positive Wassermann Reaction, it is obvious that the titre is not stronger in the cases with symptoms than in those without.

Symptoms.	Group A.	Group B.	Group C.	Group D.	Total
+	4	5	6	8	23
0	6	8	6	11	31

Variations arise just as frequently amongst syphilitics with symptoms, as amongst those whose only sign of the disease is a positive Wassermann Reaction.

Haemolysis.	Symptoms positive.		
	Weaker.	Stronger.	Unchanged.
Partial	1 (÷)	2	0
0 with 0·2 cc. serum	2 (÷)	2	0
0 » 0.1 c.c. serum and less	1 (÷)	1	0

Haemolysis.	Symptoms Absent + Suspected Cases.		
	Weaker.	Stronger.	Unchanged.
Partial	1 (÷)	0	0
0 with 0.2 cc. serum 0.1	1 (÷)	0	1
0 » 0.01 cc. » and less	2	1	2

(In 3 cases of the last group the patients were only suspects for syphilitis judging from the clinical symptoms alone, and of these the WASSERMANNS Reaction in 1 patient changed from partial inhibition to negative reaction, in 1 from no haemolysis with 0.2 c.c. serum to negative reaction, and 1 with no haemolysis with 0.05 c.c. serum remained unchanged.)

In all cases at least 3 tests were made. The 6 cases in which a positive reaction follows 1 to 3 years after a negative one, belong to the last group but are not included here; if they are accepted on the ground that the first negative reaction is looked upon as a variation from a closely antecedent position in agreement with the already mentioned view (see p. 0), the figures in the latest group require to be altered thus.

Haemolysis	Weaker.	Stronger.	Unchanged.
Partial	2 (÷)	0	0
0 with 0.2 cc. serum	3 (÷)	0	0
0 » 0.1 cc. serum and less	5 (3÷)	1	2

Comparing this table with that referring to syphilitics with symptoms it will be seen that the variation which is so embarrassing to clinicians namely the change from positive to negative reaction occurs with equal frequency in the two groups, so that this variation seems to have no relation to absence of symptoms, which is what we should have expected. That a variation passes from negative to position or vice versa does not of itself justify us in ascribing less diagnotic value to the reaction, which is evident from the following figures; amongst 14 syphilitics without symptoms such a variation was found 7 times; amongst 17 patients without symptoms and with no history of syphilis it appeared 6 times. Not even in the case of the partial reaction does it seem right to look upon a variation from positive to negative as a symptom of poorer diagnostic value than a constant reaction.

	Partial Inhibition.			
Syphilitics	7.	4 weaker (4÷),	2 unchanged,	1 stronger.
No Symptoms of Syphilis	4.	1 » (1÷),	2 »	1 »
Suspects	4.	3 » (3÷),	1 »	0 »

When partial inhibition is followed by several negative reactions, it is probably quite a different matter.

An attempt to get nearer to an explanation of the origin of these variations in the titre of the WASSERMANN Reaction apart from clinical symptoms has therefore failed. Perhaps a more detailed and consistently carried out investigation of patients in all stages of syphilis might produce some result. At present we must be satisfied with establishing that in addition to anti-syphilitic treatment and the appearance of fresh symptoms there exist still other unknown factors capable of causing variations the strength of the WASSERMANNS Reaction, which must be looked for either in the patient, or in the components, other than serum, which participate in the reaction.[1] The fact, that it has been quite impossible to find any explanations in the clinical notes for the variations in the WASSERMANN Reaction in these patients, points to the view that the experimental errors are greater than put forwards by BOAS and THOMSEN, and are to find in the other substances than the antigen and the patients serum, used in the WASSERMANN Reaction.

---

[1] I have tried whether a different method of sterilising the syringe + needle used for taking blood from the patient's arm has any influence on the WASSERMANN Reaction. Boiling in physiological salt solution, in a solution of boric acid, in a solution of borax or sterilisation in 70 % spirit gave the same results.

Nos idées sur les réflexes abdominaux dans la sclérose en plaques, sont — elles exactes?

(douzième communication sur la neurologie de la paroi abdominale).

Par

GOTTHARD SÖDERBERGH.

L'abolition des réflexes abdominaux dans la grande majorité des cas de sclérose en plaques est une notion banale depuis les travaux de STRÜMPELL et E. MÜLLER. Aussi, en présence de cette maladie je n'ai pas apporté plus de soin que la plupart des médecins dans leurs recherches avant que je n'aie commencé d'étudier de plus près ces réflexes.[1] Mais pendant les dernières années j'ai été frappé que l'idée de leur abolition totale ne fut pas à l'abri de la critique, étant donné assez souvent qu'un examen minutieux a relevé un autre tableau clinique.

Au lieu de constater le régime classique des réflexes, il n'est pas rare de trouver qu'en réalité un ou plusieurs persistent. Cependant, pour le dépister il faut de la patience et une technique exacte. Ne pas oubliez de Vous fournir de très bon éclairage — chose importante, mais souvent négligée dans une salle de malades avec lits fixés — ne pas oubliez de détourner l'attention du malade et d'appliquer l'excitation de la peau juste au moment où les muscles abdominaux sont bien relaxés. L'examen peut être tellement délicat qu'on hésiterait à décider, si les résultats différents d'une exploration à l'autre dépendent d'une variation vraie du symptôme, — comme à l'ordinaire dans cette maladie —, ou d'une technique moins scrupuleuse. En tout cas, l'apparition nette d'une contraction musculaire typique n'est pas à se méprendre, même si on ne réussit pas à la reproduire tout de suite.

---

[1] Voir par exemple Acta med. scand. Vol. LII, Fasc. V, 1920.

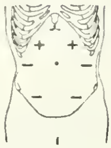
Parmi les malades observés dans le service médical de l'hôpital de Karlstad pendant les quatre dernières années je ne présente que les cas où le diagnostic de sclérose en plaques ait été cliniquement très bien fondé; tous les cas douteux sont exclus.

Et le résultat de cette recherche? Dans 26 cas je me suis cru autorisé à porter le diagnostic de cette affection. Je passe les histoires des malades pour ne pas m'étendre trop. Les réflexes abdominaux étaient tous présents dans 2 cas et tous abolis dans 10. Dans le reste, c'est-à-dire 14 cas, on trouvait ou une abolition partielle à chaque occasion de l'examen ou une variation de temps en temps; mais, au moins quelquefois, ce même type.

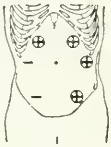
Un coup d'œil sur le tableau ci-joint permet une orientation sur ces cas. Les + et les — sont placés où j'examine les divers réflexes; ⊕ indique un réflexe faible.

L'importance de ces constatations, en quoi consiste-elle? Nous supposons pour les réflexes abdominaux d'une part des arcs médullaires à cause des dissociations des divers réflexes en présence de lésions circonscrites de la moëlle dorsale en question; d'autre part un arc médullo-cérébral. L'abolition totale des réflexes pourrait dépendre ou d'une concentration des plaques dans les segments médullaires des réflexes abdominaux ou d'une dissémination des plaques au long des voies médullo-cérébrales dissémination tellement riche qu'elle ferait interrompre toutes les impulsions nécessaires. La persistance de quelques réflexes indiquerait alors un état moins grave au point de vue de ces parties anatomiques. Mais ce n'est pas là le point le plus intéressant. Dans les variations bien connues des symptômes de la sclérose en plaques nous aurions par là une réaction très fine pour suivre l'évolution de la maladie dans une certaine région. Il faudrait seulement examiner rigoureusement les réflexes abdominaux — toujours un desideratum.

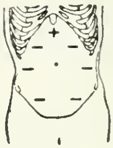
Tableau des cas avec abolition partielle des réflexes abdominaux.



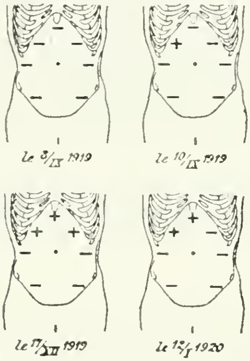
Obs. I.



Obs. II.



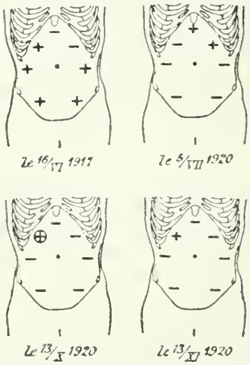
Obs. III.



le 8/IX 1919 le 10/IX 1919

le 17/XII 1919 le 12/I 1920

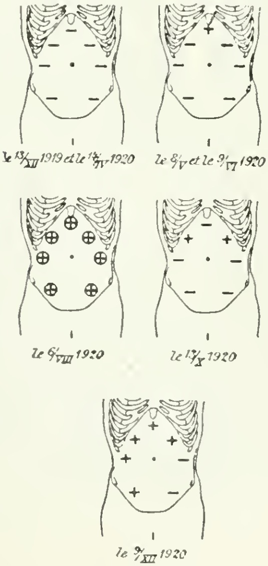
Obs. IV.



le 16/VI 1917 le 5/VII 1920

le 13/X 1920 le 13/XI 1920

Obs. V.

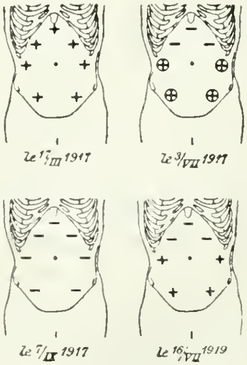


le 13/XII 1919 et le 17/IV 1920 le 8/V et le 3/VI 1920

le 6/VIII 1920 le 17/X 1920

le 9/XII 1920

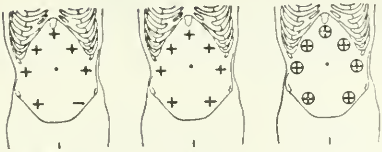
Obs. VI.



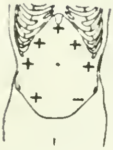
le 17/III 1917 le 3/VII 1917

le 7/IX 1917 le 16/VII 1919

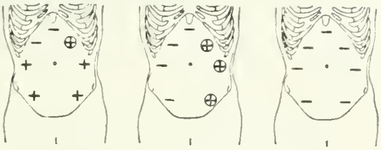
Obs. VII.


le 3/XI 1919 le 19/IV 1920 le 11/V 1920

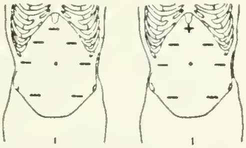
Obs. VIII.


Les 4/X, 20/X et 28/XII 1920

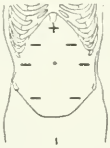
Obs. IX.


le 1/XI 1918 le 10/III 1919 le 15/X 1919

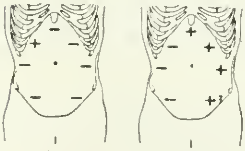
Obs. X.


les 25/III, 7/VII 1918 et 30/IV 1919 le 29/III 1920

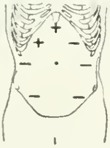
Obs. XI.


les 27/I, 22/III et 19/IV 1920

Obs. XII.


le 16/X 1920 le 27/X 1920

Obs. XIII.


Obs. XIV.

Travail de Blegdamshospitalet et de l'Institut sérothérapique de lÉtat danois[1] Copenhague.

Quatre cas de méningite provoqués par le bacille de Pfeiffer.

Par

MAX CHRISTIANSEN et MARTIN KRISTENSEN.

Pendant le courant de l'année dernière nous avons observé 4 cas de méningite où se trouvaient, dans le liquide céphalo-rachidien, des bacilles hémoglobinophiles en cultures pures.

Cas no. 1. (Øresundshospitalet à Copenhague, juin 1920). C. H., garçon de 10 mois. Durée de la maladie: 15 jours. Mort. Les symptômes étaient ceux d'une méningite sans complications. Par l'autopsie on trouva dans la pie-mère du cerveau et de la moelle un exsudat purulent de consistance gélatineuse et d'une épaisseur assez considérable; seuls les lobes frontaux et occipitaux étaient à peu près intacts. En outre, il y avait une otite moyenne bilatérale en continuité avec la méningite (infiltration purulente autour du VII^e et VIII^e nerf cérébral des deux côtés).

Cas no. 2. (Blegdamshospitalet à Copenhague, déc. 1920—janv. 1921) N. H. N., garçon de 2 ans. Durée de la maladie: environ 5 semaines. Guérison. Il y avait les symptômes utuels d'une méningite sans complications.

Cas no. 3. (Blegdamshospitalet, déc. 1920) E. P., garçon de 6 mois. Durée de la maladie: 10 jours. Mort. Par l'autopsie on trouva une méningite avec un exsudat jaune purulent de consistance gélatineuse, assez solide, entourant presque tout le surface du cerveau, surtout la convexité. En outre il y avait des broncho-pneumonies bilatérales. D'après les symptômes cliniques, la broncho-pneumonie avait probablement commencé avant la méningite.

---

[1] Les trois premiers cas sont publiés en détail dans ›Ugeskrift for Læger› 1921, p. 551.

Nous remercions MM. les docteurs Tobiesen, médecin en chef à Øresundshospitalet, et Hansen, médecin en chef à l'hôpital départemental à Haderslev, pour la permission de publier les cas no. 1 et 4.

Cas no. 4. (L'hôpital départemental à Haderslev). H. H., fille de 2 ans. Durée de la maladie: 9 jours. Mort. La maladie commença par une bronchite; plus tard les symptômes méningitiques apparaissaient. En outre il y avait un herpès sur les cuisses. Par la ponction lombaire on trouva un exsudat purulent de consistance très épaisse.

Dans les quatre cas, la microscopie du liquide céphalo-rachidien montra des leucocytes polynucléaires et des microbes qui ne prenaient pas le Gram et qui se présentaient sous des formes assez différentes: dans le cas no. 1 tous les microbes avaient la forme de diplocoques; quelques-uns très courts comme des méningocoques, la plupart cependant plus allongés, à peu près comme des pneumocoques; dans le cas no. 2 les mêmes formes dominaient; il y avait cependant aussi quelques microbes franchement bacillaires et des formes transitoires entre ceux-ci et les formes diplococciques; dans le cas no. 3 il y avait toute une série continuelle de formes variant entre des diplocoques courts jusqu'à des formes bacillaires et même filamenteuses; dans le cas no. 4 il y avait de très nombreux petits bâtonnets de longueur variée.

Le malade no. 1 fut traité (sans effet) par l'optochine en injection intra-rachidienne, les microbes étant d'abord considérés comme une variété de pneumocoques (la forme y ressemblait en effet beaucoup, et les pneumocoques se décolorent parfois, du moins partiellement, par la méthode de Gram). Le malade no. 2 fut, pendant la première semaine, traité par le sérum anti-méningococcique, les microbes étant considérés comme des méningocoques. On était cependant frappé par le fait que le nombre de microbes augmentait en dépit de ce traitement, ce qui a donné l'occasion de soumettre le microbe à un examen plus approfondi.

En outre, dans tous les quatre cas, on a fait la ponction lombaire — dans les cas no. 1—3 un ou deux fois par jour, tentant chaque fois d'évacuer une assez grande quantité de liquide — jusqu'à 30—55 cm^3 en une fois. Chez le malade guéri (cas no. 2) nous avons évacué en tout 560 cm^3. Il nous parait que cette évacuation énergique a un effet thérapeutique considérable. Nous n'avons pas employé l'urotropine, et nous n'avions pas un sérum spécifique à notre disposition. (Dans l'Institut Rockefeller on a, il y a quelques années — d'après les recherches expérimentales de Martha Wollstein — produit un tel sérum, mais cette production n'a pas été tontinuée).

Avec le liquide céphalo-rachidien de chacun des quatre malades nous avons ensemencé des boîtes à gélose ascite et un des milieux à hémoglobine mentionnés plus tard. Dans chaque cas nous avons trouvé une culture pure de bacilles possédant les propriétés suivantes: microbes d'un assez petit diamètre, qui ne prennent pas le Gram, mais d'ailleurs d'un aspect plus ou moins polymorphe, se présentant dans la même culture partiellement sous forme de diplocoques allongés, en partie comme des bâtonnets de longueur variable et même comme de longs filaments. Ils sont strictement hémoglobinophiles, ne poussant (en culture pure) ni sur la gélose ordinaire, ni sur la gélose-ascite, pourvu que celle-ci ne contienne pas d'hémoglobine. Sur la gélose sanglante ils poussent en petites colonies d'environ 1 mm. de diamètre, incolores, transparentes, ne provoquant pas d'hémolyse dans le milieu. Sur la gélose à hémoglobine, indiquée par Fildes (gélose additionnée de sang digéré par la pepsine et l'acide chlorhydrique) ils poussent abondamment en colonies demi-transparentes, de 2 à 3 millimètres de diamètre, de consistance molle et homogène; ces colonies contiennent le plus souvent des granulations caractéristiques. Ensemencés sur la gélose additionnée d'une petite quantité de sang hémolysé, ils ont la propriété que le développement de la culture est beaucoup favorisé par la présence d'une culture de staphylocoques. Pour les souches des cas no. 1—3 nous avons en outre constaté les caractères suivants:

Il sont immobiles; asporogènes; ils produisent de l'indol et ne fermentent la glucose que très faiblement. Leur résistance est faible: ils succombent soit par conservation dans la glacière pendant un mois, soit par dessiccation pendant 24 heures, soit par chauffage à 52° pendant une demi-heure. La temperature minima de croissance est entre 20° et 24° (ce qui est, d'après notre expérience, le cas pour la plupart des souches du bacille de Pfeiffer).

Toutes ces propriétés sont des propriétés du bacille de Pfeiffer.

Nous n'entrons pas dans la déscription de quelques inoculations faites à des animaux, ces inoculations étant insuffisantes pour donner des renseignements précis sur les propriétés pathogénes de ces microbes.

Dans le cas no. 2 nous avons, pendant la convalescence, plusieurs fois (29 jusqu'à 67 jours après le commencement de la maladie) démontré dans le rhino-pharynx la présence d'un bacille de Pfeiffer, qui par l'agglutination et la saturation d'agglutinine a été démontré comme étant identique au bacille cultivé du liquide céphalo-rachidien du même malade.

Nos 4 cas de méningite ne doivent pas être considérés comme ayant une relation directe l'un avec l'autre:

1° les malades no. 1 et 3 demeuraient dans differents quartiers de Copenhague, et les cas se présentaient à un intervalle de 6 mois; les malades no. 2 et 4 habitaient dans d'autres — et différentes — regions du Danemark;

2° par l'agglutination et la saturation d'agglutinine — nous n'entrons pas ici dans les détails techniques — les cultures des quatre cas se sont montrées nettement différentes l'une de l'autre (mais cependant séro logiquement assez voisines).

Nous remarquons enfin qu'il n'y avait pas d'épidémie de grippe à l'époque et dans les endroits où nos 4 cas ont apparu, ce qui s'accorde avec la conception maintenant à peu près généralement admise, que le bacille de Pfeiffer n'est pas l'agent spécifique de la grippe.

From Drammen General Hospital, Director Dr. U. Lied and The Pathological-Anatomic Institute of the University, Christiania Professor Dr. Med. Harbitz.

Glycosuria and diabetes in exophthalmic goitre.

By

JOHAN HOLST
M. D.

The greater number of the cases discussed here are from the Hospital of Drammen. Some cases have been examined post mortem at the pathological-anatomical institute of the Riks-Hospital in Christiania. I wish to thank Dr. LIED, my former chief, and Professor HARBITZ, my present chief, for kindly giving me the use of the material.

It has long been known that exophthalmic goitre may be combined with glycosuria and in some cases with true diabetes. On the other hand, these conditions have hardly always been given the significance they deserve, seen from a certain point of view. This is what I will try to show. But first it will be necessary to outline my conception of the nature of Morbus Basedowii on which the following discussion is based: BASEDOW's disease originates from the thyroid gland. This gland belongs to the group of the endocrine organs. According to the »law» of the correlation of the endocrine organs, disturbances in the thyroid and its functions are likely to cause disturbances in other members of the same group too. This theoretical postulate is proved by anatomical facts: In BASEDOW post mortems changes are very often found in the thymus, not unfrequently in the suprarenal glands and the pancreas, sometimes in the pituitary body and the genital glands and at times in the liver. The endocrine organs, whose secretions empty directly into blood and lymphatic vessels, have an influence on all the cells of the body. This harmonizes well with the fact that in Morbus BASEDOWII we may find symptoms in every organ and every tissue. By way of example I shall only mention the well known symptoms in the nervous system, in sensory organs, in skin and hair, in respiratory, digestive and circulatory organs, in the growth of the osseous system —, and in *metabolism,* — the metabolism of protein and fat as well as of carbohydrates; of fluids as well as of minerals. Thus we see that Morbus BASEDOWII is not characterized merely by the syndrom of MERSEBURG, but that it is a *constitutional and metabolic disease* in the true sense of the word. Here is the first point of resemblance to diabetes.

I will now try to show some points of resemblance in the symptomatology and the pathogenesis of these two metabolic diseases-: In the first place one case will demonstrate the mere external resemblance between these two conditions: Among the patients I have examined was a peasant, 42 years old, who had been ill for four years. His most striking symptoms were: marked emaciation, a violent thirst, polyuria and *glycosuria* viz. symptoms decidedly pointing towards a *diabetes.* On the other hand, the symptoms which are ordinarily the most important guide to the diagnosis of BASEDOW's disease — gôitre and exophthalmos — were but slight. The patient had tremor and heart symptoms. A surgical reduction of the thyroid gland was performed in two seances.[1] After this operation the man's weight increased from 45 to 90 kilos during a year. Thirst and polyuria disappeared, *the urine became free of sugar* and was still so when I examined him after three years and a half, during which period his diet was unrestricted. Before the operation he had been confined to bed through weakness, at the time of reexamination he was an ablebodied man, fitfor work.

This has consequently been a *diabetes-like condition,* accompanied by thirst, polyuria, emaciation and glycosuria, which symptoms, owing to the effects of the hemistrumectomy, have been construed as BASEDOW *symptoms.* This case shows that with regard to external symptoms Morbus BASEDOWII may sometimes have such a resemblance to diabetes as to be hardly distinguishable from it. — I am now going to point out the degree of this resemblance: It has long been known that Basedow's disease and diabetes may alternate in certain families. In a material from Drammen Hospital containing about 100 Basedow cases we find 3 such families, one of which I want to mention: In this case the patient's father died of diabetes, his sister suffered from diabetes, and he himself showed lowered tolerance of carbohydrates. The symptom: *lowered tolerance of carbohydrates*, which we here light on, is also well known in Morbus Basedowii. I have found it in 8 of 12 cases examined. That is: these 8 patients developed alimentary glycosuria lasting from 2 to 10 hours after the ingestion of 100 grammes of glucose on empty stomachs. From this it is evident that the symptom is frequent but not constant in Basedow's disease, — a fact about which, moreover, all investigators agree. It may be absent even in the more severe forms of Basedow, — or rather especially in these forms —, as appears from my material. This may partly depend on a different individual predisposition. But I believe, moreover, that here is an analogy between the Basedow glycosuria and the hypophysis glycosuria. For — as Cushing first pointed out — glycosuria or lowered sugar tolerance sometimes appears in the earliest stage of hypophysis tumour. In the more advanced stages — sometimes after years — the tolerance may become normal again or even be raised. The explanation of this change from a lowered to a raised sugar tolerance which may occur in both diseases must be the fact that a degeneration of the hypophysis tumour, respectively the exophthalmic goitre, occurs. Signs of such a degenerarion can also be histologically demonstrated in both forms of tumour.

---

[1] Confer: Summary of cases.

The not unfrequent Basedow cases where the glycosuria is not only alimentary but spontaneous show a further step towards the true diabetes. My material contains 8 such cases — including 3 cases which must be considered as a combination of Morbus Basedowii and true diabetes. In 3 of these cases the glycosuria was partly *inconstant*. As the diet was constant and not restricted, it hardly played any part in the variations. On the other hand the glycosuria seemed to appear when the other Basedow symptoms increased, and to disappear when they decreased, — as emphasized by Falta.

The Basedow glycosuria and the cases of *glycosuria combined with true diabetes* run into each other, and diabetes in exophthalmic goitre has often been described. (DUMONTPELLIER, MANBY, LAACHE, L'ABBE and others). 3 of our cases — viz about 3 per cent — were such combined forms. In all of them the BASEDOW symptoms appeared first. Diabetes occurred after from 2 to 20 years. According to BÖE, other authors also, with only few exceptions, have found out that the diabetic symptoms in such cases use to be secondary. This fact concerns and harmonizes with other facts which will be mentioned below. The symptoms in these cases of combination were: BASEDOW characteristics with polyuria, thirst, emaciation, severe glycosuria and ketonuria. All the patients died in coma, the first immediately after a strumectomy, the second 1 $^1/_2$ year after the strumectomy, and the third without having undergone any operation. 2 of these cases of combination have come to p. m. examination, which is interesting also for the reason that, according to A. KOCHER, such postmortems were never published before, at any rate till the year 1919.

Before my reporting upon these postmortems the following question arises: Are the various degrees of glycosuria, which often but not always appear in Morbus BASEDOWII, to be conceived as an unquestionable thyrogenetic symptom, or are they only the result of a chance coincidence? — According to Senator, v. NOORDEN, EVALD, NAUNYN and several other investigators, disturbances in sugar metabolism (in human patients as well as in animals) may appear in experimental hyperthyroidism caused by feeding with thyroid tablets. These disturbances may — according to the individual disposition and the intensity of the thyroid feeding — be of a different degree: from a mere lowered sugar tolerance or a transitory glycosuria ceasing as soon as the thyroid tablets are withdrawn, to a permanent glycosuria also persisting after withdrawing of the thyroid tablets, and finally in a few predisposed cases to *true diabetes*. In other words: Exactly the same scale of glycosurias as may be found in Morbus BASEDOWII may also be observed in experimental hyperthyroidism, at any rate in its earlier stages. It is then only natural to consider the glycosurias in experimental hyperthyroidism, too, as thyrogenetic, — as BASEDOW symptoms —, and the more so because they very often disappear through a surgical reduction of the thyroid, as will be demonstrated.

All these different degrees of glycosuria in BASEDOW's disease are combined with a *hyperglycemia*, which causes the glycosuria. Which is the cause of this hyperglycemia? It is perhaps most

Name and age.	Diagnosis.	Thyroid gland.	Thymus.	Hypophysis.
Margit H. 40 years.	Morbus Basedowii during 4 years. Pulse 150 to 220. Her mother died of Mb. Basedowii.	70 g. Struma Basedowiana.	10 g. Micr.: Nothing particular.	1 g. Hyperemia.
Emma J. 16 years	»Iodin Basedow» during $1^{1}/_{2}$ years. Died of postoperative reaction on the 3 day after a resectio strumae bilater.	Extirpation of a portion of the size of a goose-egg. The remnant w. 409 g. Struma diffusa hyperplastica.	42 g. Micr.: Usual thyroid tissue.	0,95 g. Micr.: Usual aspect.
Laura H. 49 years.	Pronounced exophthalmic goiter during 2 years. Icterus.	W. 57 gr. Parenchymatous goitre.	Absent.	——
Mrs. B. 33 years. Pettavel's case.	Basedow symptoms during 4 years. Marked alimentary glycosuria.	W. 170 g. Struma Basedowiana.	23 g. Mic.: Usual thymic tissue.	0,62 g. Hyperemia of the adenomatous region.

Furthermore Pettavel reports two 3 cases with atrophy of the pancreas or changes

natural to consider it as an *adrenalin hyperglycæmia.* According to the investigations of ASHER, LANGFELDT and other authors the thyroid substance increases the adrenalin action. It is possible that such an adrenalin action may at any rate sometimes play a part in the BASEDOW glycosuria. Noteworthy is, however, the fact that an *increased blood-pressure* in Morbus BASEDOWII is by no means the rule. And if the adrenalin action were so increased as to produce glycosuria, one would think it would also cause an increased blood-pressure. Moreover, in most of the cases of Morbus BASEDOWII, when *the suprarenal glands* have undergone changes, these glands were found atrophied. Finally: Some of the most severe degrees of glycosuria in Morbus BASEDOWII and hyperthyroidism persist in spite of a reduction of the thyroid gland. This suggests the idea that in these cases thyrogenetic, secondary, irreparable, anatomical changes cause the persistence of the glycosuria. There are also postmortems which — even if too few to be taken as a proof — still seem

Supraenals.	Genitals.	Liver.	Pancreas.
Usual size. Micr.: Nothing remarkable.	Ovaries: Small. Micr.: Fibrous.	930 g. Hyperemia. Micr.: Fatty degeneration.	60 g. Micr.: Some autodigestion. None of the Langerhans islands normal. Only remnants of such islands in an average number of 7 to 8 per mm.^{2} (normal average of islands of the various parts of pancreas 18 to 30 per mm.^{2}). Some necrotic round-cell foci in the parenchyma.
Somewhat large (not weighed).	Nothing particular.	1150 g. Fatty degeneration.	45 g. Only few and indistinct Langerhans islands.
15 g. Nothing particular.	Nothing particular.	1100 g. Micr.: Cirrhosis.	40 g. Distinct Langerhans islands in about the usual number.
9 g. Numerous big cells in the medulla.	Ovaries normal.	900 g.	›Normal size›. Langerhans islands remarkably few: all of them degenerated, some of them totally necrotic; infiltration of lymfoid cells. A few necrotic foci in the parenchyma.

in the Langerhans islands.

to indicate that such an anatomical substratum sometimes exists in the *pancreas*. We have but little knowledge as to the action of the pancreas in BASEDOW's disease. It has only been stated (PETTAVEL, KLOSE) that in some cases the pancreas appears apparently normal, whereas in other, not unfrequent cases it displays changes rather characteristic.

I have collected 9 such cases of pancreatic changes. 5 of these cases are from the pathological-anatomical institute of the Riks Hospital in Kristiania — one of which, moreover, has formerly been described by Dr. SCHIÖTZ — and the remaining 4 are from PETTAVEL's work on BASEDOW p. m. (Cfr. the table and case 17 and case 19.) The age of the patients varied from 16 to 49 years. The pancreatic changes consist partly in an atrophy of the entire organ — down to 50 per cent of its normal weight — and partly in a fibrous transformation. In most of the cases the LANGERHANS islands have been found reduced in number. — In PETTAVEL's as well as in some of my own cases, furthermore, changes were found in the LANGERHANS islands —: from degeneration to total necrosis of the epithelium. Moreover — especially in some of our cases of combination — were found some round elements surrounded by a thick capsule of connective tissue, containing cells of epithelium greatly degenerated, respectively totally necrotic. The form and size of these elements are similar to the form and size of the LANGERHANS islands, for which reason they are considered as such islands being on the point of destruction. Finally several round, not very sharply defined spots of totally necrotic epithelium are seen in the pancreas in some cases. The size of these spots is also like that of the LANGERHANS islands; but their origin and significance cannot be fully ascertained. — Regarding these findings the reservation is first to be made that the significance of the above described degenerative changes in the *parenchyma* must not be overestimated. The fact is that the pancreas very soon undergoes a postmortem autolysis because of its contents of proteolytic ferment. And this autolysis may come out in spots. It is therefore difficult definitely to determine which epithelial changes have been caused by vital processes and which by postmortem processes. But the other pancreatic changes mentioned above cannot be postmortem. — In the majority of the table casesa considerable *emaciation* had taken place. Therefore the question arises as to explaining these cases of pancreatic atrophy merely as the result of malnutrition. This explanation is unacceptable for two reasons: In the first place the weight of pancreas does not generally seem to be very dependent on the individual state of nutrition. Thus I have found a pancreas of more than 100 grams ab p. m. of greatly emaciated cadavers. In the second place the signs of atrophy in the *remaining organs* were but faint in the cases in question. — Therefore I am under the impression, that the pancreatic changes found are secondary effects of a Morbus BASEDOWII. And it is then but natural to connect these pancreatic affections with the glycosuria in BASEDOW's disease. — Besides the postmortems mentioned in the table I have further on found 4 BASEDOW postmortems in the journals of the pathological-anatomical institute. As respects pancreas, they only state that nothing of importance was to be observed. Exact weights or microscopical findings have not been put down. So here one might only with a certain probability consider the pancreas as normal. But no doubt there are BASEDOW cases — and probably many — where at any rate *anatomical* pancreatic changes are not to be observed. (Pettavel. Rautmann). There may be two causes why the changes in pancreas only are found in *some* cases of exophthalmic goitre. In the first place the sugar tolerance in some Basedow patients is not lowered. In the second place it is probable that only the *greater* anomalies in sugar metabolism are induced by gross anatomical changes, whereas the *slight* anomalies are induced by changes that are only functional, or anatomically so indistinct as not to be discerned. This is also in accordance with the manner in which the several degrees of Basedow glycosuria seem to react on treatment. — The hypothesis that pancreas is the anatomical substratum of the Basedow glycosuria harmonizes well with the likeness of the above mentioned metabolic anomalies to experimental pancreas diabetes. Also in pancreas diabetes, as a smaller or larger portion of the pancreas is removed, all degrees may be observed, from a mere lowered sugar tolerance to a fully developed diabetes — in other words exactly the same scale as indicated for the thyreogene glycosuria.

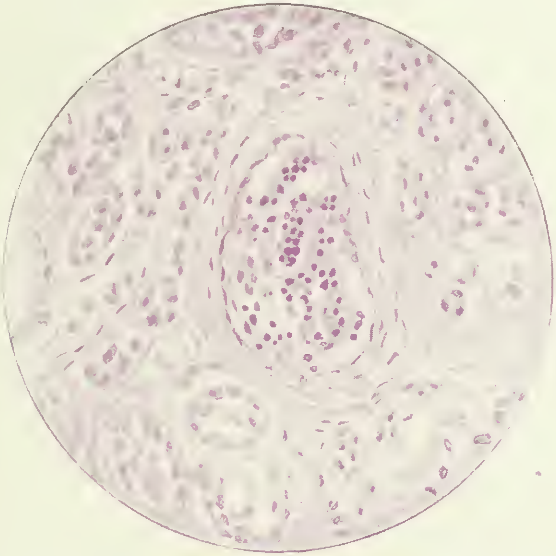


Fig. 1. Langerhans island with increased connective tissue

As we have seen, several facts go to show that, as to anatomical basis, the anomalies in sugar metabolism in Basedow's disease, in experimental pancreas diabetes and in diabetes mellitus *meet* in pancreas —, provided that the now prevailing conception of diabetes mellitus as a pancreatic diabetes is the right one. But here ceases the parellism between these conditions. There are different *causes* of the pancreatic changes. Changes in the thyroid gland like those in Morbus BASEDOWII do not generally take place in diabetes, apart from the above mentioned cases of combination. The frequency of such cases of thyreogene diabetes is not known. I suppose it is not great. But most of the cases as yet observed have been found within BASEDOW *material.* Possibly some cases may also be found within *diabetes material.*

The diagnosis of a thyrogenetic diabetes will be of theoretical as well as of practical interest — probably also to the patient himself. This is what I will try to show, passing to speak of the treatment of the thyrogene glycosuria, which I will illustrate by the results of some of our own cases: 7 patients suffering from alimentary glycosuria were all cured by hemistrumectomy their sugar tolerance becoming normal immediately after the operation. 3 patients suffering from glycosuria became aglycosuric after the operation. 1 patient suffering from Morbus BASEDOWII and diabetes died in coma immediately after the operation. Another BASEDOW patient got diabetes which became fatal although she had previously undergone an operation for her exophtalmic gôitre with a partly successful result. Thus we see that the treatment shows good results in regard to the mild cases of BASEDOW glycosuria and poor results as to the severe cases.

As far as I can understand the practical clinical consequence of the above reported facts must be the following: A BASEDOW patient is always to be examined by sugar tests, and a diabetic patient is to be examined as to BASEDOW symptoms. If sugar is found in exophthalmic gôitre. the patient, before being operated upon — in order to escape a fatal result such as in our case 18 — must observe a very strict diabetic diet not only till the urine is free from sugar and keton, but if possible till the blood-sugar is normal. If in a *diabetic* patient any symptom of hyperthyreoidism is found it is necessary to remember that a reduction of the thyroid here is a therapeutic possibility — through operation or through RÖNTGEN. This opinion as to the treatment of the thyr ogene glycosuria has also recently been set up by others. O'DAY reports 2 cases of diabetes in exophthalmic gôitre. Both had their sugar tolerance reestablished after hemistrumectomy.

In *mild forms* of thyreogene diabetes — or glycosuria (the limit is not easily drawn) — the operation ought *decidedly* to be tried, according to our material. For the *severe forms* in the first place the *immediate danger of an operation* is of course *considerable.* There is, however, some reason to believe that the modern dietetic treatment of diabetes may now reduce this risk so much that it is not necessarily a contra-indication to operation. In the second place there are cases — as our cases 19 — where a fatal diabetes may develop in spite of a hemistrumectomy which has a favourable influence on the remaining BASEDOW symptoms. (A. KOCHER.) Our case may be explained by the fact that the thyroid remnant after the strumectomy weighed three times as much as a normal norwegian of thyroid gland (70 grams) and consisted of »BASEDOW»-parenchyma.[1] This shows that also after the operation there was enough of thyroid tissue left to explain the continuous progressive development of a thyreogene diabetes. — Another explanation for such cases may be that gross anatomical changes in the pancreas as werefound in some of our cases above are not likely to retrocede even if their primary cause has been removed. And if in such cases the *pancreatic changes* persist also after a hemistrumectomy, the development of a diabetes is but natural. — Thus there is probably but little hope of curing by hemistrumectomy a thyreogene diabetes of very long standing. But at any rate there will be a chance of making the eventual pancreatic affection stationary — which is my reason for believing that in these cases also the operation ought to be tried.

The conception stated above of the relationship between the thyroid gland and the pancreas in Morbus BASEDOWII and hyperthyroidism harmonizes with the common conception of the relation between the *normal* thyroid and the *normal* pancreas. This relation is best illustrated by FALTA's well-known triangle: fig. 2 which is intended to show the harmony between the thyroid gland, the pancreas and the suprarenal glands. The several actions set out in the diagram have of late been much disputed. — But the action exerted by the thyroid gland over the pancreas — which as far as I know is undisputed — is, however, the *only*

---

[1] Verified by p. m.

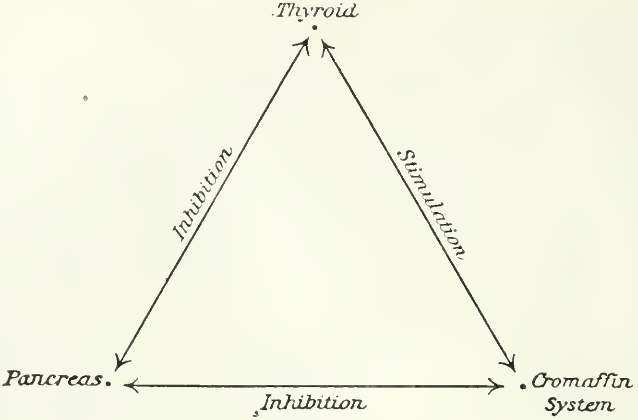


Fig. 2.

thing of interest for our subject. — Whether this action is exerted directly, through the suprarenals, through the hypophysis or through all of them is of no importance for our reasoning. Accordingly the diagram may be thus simplified: fig. 3 The Action which

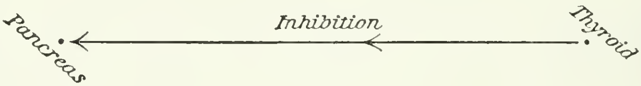


Fig. 3.

the normal thyroid exerts over the pancreas has first been demonstrated by Lorand and later on by Falta and Bertelli. In a series of dogs after extirpationof the thyroid gland they constantly found an hypertrophy and an increased number of the Langerhans islands. Moreover the same investigators and many after them have found that the sugar tolerance is raised through extirpation of the thyroid — provided that the parathyroid is spared. And finally they found that the glycosuria in experimental pancreas diabetes disappeared or decreased after a thyroidectomy. Also this has later on fairly frequently been confirmed. According to Klose these experiences are confirmed in human pathology. In *myxedema* the Langerhans islands are hypertrophied and increased in number, just as the sugar tolerance has generally risen.

Summing up the above statements we must come to the following conclusion: The facts stated in the present material indicate that at any rate the more severe cases of glycosuria in exophthalmic gôitre are caused by a pancreatic affection. The plausible cause of this pancreatic affection must be the fact that the inhibitory action which the thyroid even *normally* exerts over the pancreas has increased on account of the thyroid hyperfunction. A diabetes developing in such cases must be conceived as thyrogenetic — as a BASEDOW symptom — and ought to be treated with reduction of the thyroid gland.

From a therapeutic aspect *Morbus Basedowii* today for the greaterpart belongs to surgery; this will explain the fact that, in spite of its being in a great measure a metabolic disease, no specific BASEDOW diet has been drawn up. *Diabetes mellitus* has always belonged to internal medicine, and dieting has been the exclusive treatment for this disease. I wish to raise the following question: Should we not be able to obtain certain advantages by adding a dietetic treatment to the surgical treatment for Morbus BASEDOWII and by adding a surgical to the dietetic treatment for diabetes mellitus? As for *dietetic treatment for Morbus* BASEDOWII the following facts will be the starting-point: The frequent changes in carbohydrate metabolism seem to indicate restriction of carbohydrates in cases of lowered tolerance. Furthermore, TANBERG has shown that a diet rich in protein will cause an hypertrophy of the thyroid gland.

We know that protein incites metabolism — and that in Morbus BASEDOWII metabolism has just a tendency to increase. A comparison of these facts seems to indicate the following diet: Restriction of protein, carbohydrates in each case in proportion to the tolerance, and fats in as great quantities as the patient is capable of ingesting.

As for *surgical treatment for diabetes* it might be justified by the following argument: We have seen certain striking points of resemblance between diabetic glycosuria and the glycosuria in BASEDOW's disease. The latter has often been cured through hemistrumectomy. Moreover, a proliferation and hyperfunction of the LANGERHANS islands also seem to occur through reduction of the *normal* thyroid.[1] These facts seem to favour the hypothesis that also in the usual cases of non-thyreogene diabetes there is still a therapeutic possfbility in hemistrumectomy — not of curing the diabetes, but of reducing the hypofunction of the LANGERHANS islands which is considered as the cause of diabetes. And then the same course would be pursued as has led to the cure of many cases of glycosuria akin to diabetes. Recovery from non-thyreogene diabetes cannot be expected, for in this disease the operation represents no causal treatment, but only aims at an *unburdening* of the insulary apparatus. So far it has the same aim as the dietetic treatment. This treatment is also believed to represent an unburdening of the organs of carbohydrate metabolism — which, according to modern theory, mean the LANGERHANS islands.

---

[1] In case 2 the thyreotoxicosis was dne to a great struma diffusa hyperplastica, that microscopically showed the structure of a normal thyreoid. After removing 50 g. of this normal thyreoid tissue, the sugartolrolance, which had ben lowend, was reestablished.

Also in another respect the operation proposed might possibly support the dietetic therapy: As is known, the thyroid gland incites metabolism —, increases the requirement of calories. It is important for a diabetic patient to manage with as *few* calories as possible. A reduction of the thyroid might also take him nearer to this aim.

The surgical treatment of GÔITRE and Morbus BASEDOWII as well as numerous experiments in animals have proved that a reduction of the thyroid at any rate to the half may be performed without any consequences injurious to the subject. As a consequence of the modern dietetic therapy for diabetes the immediate danger of the operation need hardly be greater in a case of diabetes than for instance in a BASEDOW case. But it is of course provided that, before the operation, through a correct dietetic treatment not only the patient's *urine* has become clear of sugar, but that also the *blood-sugar* has been reduced as far as possible. The patient would have to remain in the medical department of the hospital, and might only be removed into the surgical department for the length of time of the operation. Leaving the patient *only* to surgical treatment would be identical with murder.

As far as I can understand, nothing can be said with absolute certainty about the practical result of the operation proposed till it has been tried in a case of diabetes.[1] But I think this attempt is justified by the fact that the theoretical argument is based on so many facts — which all seem to point in the same direction, namely to the possibility of finding an addition to the dietetic treatment. An addition which, if doing no more, might at any rate prevent the mild cases from growing severe, and which — granted that the patients could stand the operation — might cause the severe cases to keep aglycosuric on a diet which might be tolerable to the patients.

---

[1] For instance: We don't know now, if a compensatory hypertrophy of the thyroid remnant will occur, and which would be the effect if it occured.

Summary of cases.

No. 1.

Mr. A. S. Age 38 years. Rather severe primary Morbus Basedowii, intermittent during 6 to 7 years. Intense thirst.

100 g. of glucose on empty stomach produced sugar in urine specimens collected during the first 2 hours afterwards (ALMÉN-NYLANDER, HAIN), not later.

The patient's father suffered from diabetes, and so did a younger sister of his.

Microscopical examination of gôitre revealed a typical Struma Basedowiana.

No. 2.

Mrs. Ragni U. Age 26 years. Hyperthyreoidism. Gôitre during 20 years. During last year nervousness, palpitation, weakness, tremor, perspiration, but no thirst.

1, 2 and 3 hours after ingestion of 100 g glucose marked positive reaction of sugar in the urine (HAIN, ALMÉN-NYLANDER).

Extirpation of the right lobe with isthmus, total weight 50 g. Microscopical diagnosis: Struma diffusa hyperplastica. Histological structure as a normal gland.

1 week after the operation: 100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria.

No. 3.

Mrs. Sigrid Ö. Age 47 years. During about 3 months rather pronounced Basedow symptoms with polyuria and intense thirst.

100 g. of glucose on empty stomach produced: 1 and 2 hours afterwards positive reaction of sugar in the urine, later none.

Extirpation of the right lobe with isthmus (total weight 100 g.). Histological diagnosis: Struma diffusa Basedowificata.

1 week after the operation: 100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria.

No. 4.

Thea D. Age 22 years. Gôitre from childhood. Last year growth of the gôitre with slight exophthalmos, dyspnea, palpitation and thirst. Pulse 120.

D. 100 g. of glucose on empty stomach: 1, 2 and 3 hours afterwards marked positive reaction of sugar in the urine.

Extirpation of the right lobe with isthmus (total size as a goose-egg).

Histological diagnosis: Struma diffusa Basedowificata.

1 week after the operation: 100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria.

No. 5.

Miss Agnethe S. Age 33 years. During 7 years Morbus Basedowii. Comparatively slow pulse-rate, straggling hair, constipation during the stay in the hospital, and pronounced dermographia.[1]

100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria.

Extirpation of the right lobe (weight 75 g.). Microscopical diagnosis: Basedowified goiter. (Besides pronounced Basedow changes a partial degeneration of the epithelium.)

No. 6.

Elida. Age 23 years. During 1 year moderately severe Morbus Basedowii. Had undergone an operation (extirpation of the right lobe with isthmus) half a year ago, temporary improvement. During recent months relapse. Considerable thirst.

Jan. 21st. 1919: 100 g. of glucose on empty stomach produced alimentary glycosuria after 1, 2 and 3 hours.

Jan. 31st. 1919: Resected a portion of the size of a hen's egg of the remaining enlarged left lobe (local anesthesia, novocain-adrenalin). Histological diagnosis: Struma Basedowiana.

Severe postoperative reaction. Urine analysis 3 hours after the operation showed sugar (postoperative sugar reaction!).

2 weeks after the operation: Ingestion of 100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria after 1, 2 and 3 hours.

No. 7.

Ingrid H. Age 26 years. During 2 years gôitre and pronounced Basedow symptoms. P. abt. 130.

100 g. glucose on empty stomach produced glycosuria after 1 and 2 hours.

Partial strumectomy. Histological diagnosis: Diffuse Basedowified gôitre.

11 days after the operation: Considerable improvement. 100 g. of glucose on empty stomach produced no glycosuria.

No. 8.

Emma A. Age 50 years. Always a little nervous, but considerably worse during the last 3 months; during this period gôitre, tremor, palpitation, thirst, emaciation, polyuria and exophthalmos had occurred. P. about 130.

100 g. of glucose on empty stomach produced glycosuria after 1, 2 and 3 hours.

---

[1] Eppinger and Hess have considered these phenomena as the symptoms of a »vagotonia». But »vagotonia» is — at any rate in Morbus Basedowii — an inadequate designation. From reasons of which I will give an account in a future work I conceive the above symptoms as the early supervention of myxedematic symptoms, which may sometimes appear in a Basedow patient.

March 1st 1920: Extirpation of the left lobe.

Febr. 20th 1921: Weight increased by 18 kilos. Free of symptoms.

Ingestion of 100 g. of glucose on empty stomach: Urine specimens taken after 1, 2 and 3 hours contained no sugar.

No. 9. Signe I. Age 36 years.

During some years grievous, increasing Basedow symptoms and bronchial asthma. Considerable thirst and emaciation, marked exophthalmos. Pulse about 140. Urine analysis showed neither albumin nor sugar. Sugar tolerance was not determined previous to the operation.

May 31st 1919. Under local anesthesia with novocain-adrenalin the right lobe with the isthmus were extirpated.

During the operation and 60 hours afterwards a violent postoperative reaction. As long as this reaction lasted she had violent fits of asthma, which disappeared after injections of adrenalin.

The postoperative reaction being over, she had no attack of asthma for about 1 week, after which period it returned in variable degrees of intensity. The fits only disappeared after administration of adrenalin, of which she was given always increasing doses (up to 3 or 4 milligrammes per diem).

Meanwhile her exophthalmic gôitre had ameliorated after the operation; she had calmed down, the pulse rate fell to about 80, and she put on flesh. Adrenalin injections raised her blood-pressure from about 140 to about 180, to return to 140 during 20 minutes. Her Basedow symptoms did not increase through the injections; no glycosuria resulted.

100 g. of glucose produced no glycosuria.

We did not venture- to make a test with pilocarpine[1] fearing lest her asthma shouldget worse.

No. 10.

Cathrine A. Age 18 years.

During 9 months severe Basedow's disease.

No alimentary glycosuria resulting from 100 g. of glucose.

After a *hemistrumectomy* violent postoperative reaction with collapse (P. 200).

Some improvement after the operation, but after 3 months *relapse.*

No. 11.

Sanna O. Age 49 years. Married.

During several years severe Morbus Basedowii. Previously periodical intense thirst and polyuria which symptoms had decreased immediately before the operation (diuresis about 1800). Marked emaciation. 3 months ago a resection of the left lobe had been performed with some satisfactory result, but the Basedow symptoms still remained. P. about 100.

---

[1] In order to determine the degree of the »vagotonus».

No glycosuria produced by 80 g. of glucose on empty stomach.

No. 12.

O. K. H. Age 41 years. Farmer.

During the last 5 years intermittent symptoms of severe Morbus Basedowii in increasing degrees of intensity, — especially emaciation, thirst, polyuria and polyphagia. Some time previous to his admission to the General Hospital of Drammen confinement to bed through weakness. Weight at this time: *47,2 kilos.*

During the first week in the hospital the urine contained sugar (dayly examination; ALMÉN-NYLANDER, TROMMER). After a week the patient's condition improved a little during rest in bed, and after the ligation of the superior left thyroid artery performed on the 9th day after his admission (on April 22nd 1916). After that the glycosuria varied thus:

April 23: No sugar.
» 24:
May 4:
» 14:
» 15:
Positive reaction of sugar.

During the intervals the urine was free from sugar (dayly examination).

Then the patient's condition constantly improved. After staying at home for some months, according to appointment he was readmitted on the 13th of October 1916. His weight had then increased by 10 kilos. At the time of readmission the reaction of sugar in the urine questionable.

Nov. 13th 1916: *Hemistrumectomy.* After that constant and quick improvement (4 re-examinations). November 1919 was noted: Able to work during the last 2 years. Complete well-being. Looking perfectly well and in the best condition. *Weight: 80 kilos.* Urine: Free from sugar and albumin. (HAIN, TROMMER, ALMÉN-NYLANDER), No thirst.

The urine was examined on Febr. 20, 21 and 22 1921, but no sugar was found.

No. 13.

Mrs. Caspara S. Age 54 years.

During several years Basedow symptoms, which have of late increased after the use of K. J. Constant thirst.

Urine analysis:

On admission on	June 4.	1920:	Marked positive reaction of sugar.
Restricted diet as to carbohydrates:	» 5.	»	Trace of sugar.
	» 6.	»	Sugar + Gerhardt +
	» 7.	»	Sugar + Gerhardt +
	» 8.	»	Sugar + Gerhardt +
	» 9.	»	Sugar + Gerhardt +

Later on no glycosuria.

On the 16th and the 28th of June, on both occasions under local anesthesia by novocain-adrenalin, a ligation of the right, resp. the left superior thyroid artery was performed. Neither of these resections was followed by a postoperative reaction, nor by any glycosuria.

After that there were no restrictions in the diet, yet no glycosuria occurred (length of time of observation: 2 weeks).

No. 14.

Borghild S. Age 23 years.

During one year and a half pronounced Primary Morbus Basedowii. Intense thirst. P. 120. Urine: Free of sugar.

Oct. 8. 1918: *Partial strumectomy* (local anesthesia, novocain-adrenalin).

Severe postoperative reaction, (lasting as long as the glycosuria).
Urine:

Oct. 8. (after the operation): Positive reaction of sugar.
» 9. » » » »
» 10. » » » »
» 11. sligt » » » »
» 12. Negative » » »

After that day no glycosuria.

No. 15.

Sofie R. The General Hospital of Stavanger.

During 9 months pronounced Basedow symptoms e. g.: Pulse 150 to 170, some thirst and emaciation with *glycosuria.*

Hemistrumectomy. Microscopical diagnosis: Struma Basedowiana. 2 weeks after the operation: No glycosuria.

No. 16.

Mrs. F. Age 38 years.

During 5 to 6 years pronounced Primary Morbus Basedowii. 6 months ago partial strumectomy with a transient satisfactory result. Then her gôitre again increased, and her condition grew worse. Immediately before the operation there had been no glycosuria. At the time of admission there was a *positive reaction of sugar* in the urine (HAIN, several tests).

The case diagnosed as a relapse of Morbus Basedowii having also caused the glycosuria.

No. 17.

Ingeborg J. Age 47 years.

A niece of hers had died of diabetes.

During 20 years Basedow symptoms in various degrees of intensity: Marked heart symptoms, exophthalmos and gôitre.

During the last 3 years weakness and intense thirst with glycosuria. She had been restricted to the following diet: Ham meat, eggs, vegetables and 3 to 4 slices of bread.

Comatose when admitted to the medical departement B of the Riks-Hospital in Christiania on the 7th of Dec.

Urine analysis showed: Albumin and sugar (I per cent polarimeter). Positive Gerhardt's reaction. Blood-Sugar 0.55 per cent.

Summary of the postmortem:

The *thyroid gland:* Weight 75 g. Histological structure as a struma Basedowiana. *Thymus* hyperplasia (W. 38 g.) *Heart:* W. 310 g.; nothing of importance observed. Bronchopneumonia duplex. *Spleen:* Atrophied (W. 15 g.) and fibrous. *Liver:* W. 1310 g., degenerated. *Kidneys:* W. 850 g.; degenerated; the capsule adherent. *Supearenal* glands: Of usual appearance and size. *Genitals:* No changes. *Pancreas:* Small, fibrous, *weight 40 g.*

No. 18.

Mrs. H. B.—H. Age 38 years.

During several years pronounced symptoms of severe Primary Morbus Basedowii.

During the last time previous to the operation she felt an intense thirst, for which reason several sugar tests were made on her urine — as late as 2 weeks before the operation —, which tests, however, always gave negative results.

The sugar tolerance and sugar content of the blood were not determined.

Extirpation of the right lobe with isthmus and part of the left lobe (local anesthesia, novocain-adrenalin).

That night *Diabetic coma* occurred, with an exceedingly marked positive reaction of sugar and positive Gerhardt's reaction in the urine, and a deep snoring respiration.

She died within 24 hours.

Her sister suffers from exophthalmic gôitre.

No. 19.

Mrs. O. H. Age 42 years.

Gôitre during 25 years. During latter years this gôitre had increased more rapidly and had become markedly Basedowified. P. about 140.

A *hemistrumectomy* was performed on the 2nd of May 1917.

An reexamination two years later showed improvement but still Basedow symptoms and gôitre.

2 $^1/_2$ years after the operation a diabetes was diagnosed. Symptoms: Intense thirst, polyuria, emaciation, 3.6 per cent sugar. Her exophthalmic goiter was then but little prominent: P. about 100, tremor slight, exophthalmos, some perspiration and nervousness. Kocher's blood-picture.

She died 3 months after the diabetes had been diagnosed, the acidosis having markedly increased; with remarked Gerhardt's reaction but no true coma occurred.

Summary of the postmortem:

Slightly emaciated midle-aged woman. Weight of the remaining left lobe of the *thyroid gland:* 70 g. *Histological picture:* A Basedowified nodular gôitre. *Cervical sympathetic nerves:* Slight increase of connective tissue in the superior ganglions on either side. *Thymus:* W. 10 g. Microscopically: Thymic tissue like islands in adipose tissue. *Heart:* W. 225 g. Sporadic small lymphoidcell foci in the myocardium. Beyond this nothing observed. Nothing abnormal in the lungs *stomach and intestines* nor in the *spleen* (w. 115 g.) *Liver:* W. 1160 g., pale. Fatty degeneration.

Pancreas: Weight 70 g. Macroscopically nothing of importance observed. *Microscopically:* Number of Langerhans islands per 50 mm.^{2} 4 to 5 (the average of islands in the various parts of the pancreas; normally there should be from 10 to 30 islands per 50 mm.^{2}. Only a few normal looking Langerhans islands observed; the epithelium of the rest greatly degenerated, partly totally necrotic. Some round elements, of a form and size like those of the Langerhans islands, observed, consisting of degenerated epithelium surrounded by a thick, fibrous capsule of connective tissue (compare the figure). They are considered to be changed Langerhans islands.

Suprarenal glands: Small; total weight 7 g. Microscopy: The corticalis as well as the medullaris partly penetrated by thick, fibrous cords of connective tissue. The parenchymatous cells of the corticalis as well as of the medullaris somewhat unequal; some rather big cells observed, especially in the medullaris. Numerous big, pigmented cells in the zona reticularis.

Kidneys: Large (W. 530 g.), pale, having undergone a fatty degeneration. *Microscopy:* Increase of connective tissue, especially in the medullaris. A hyalin degeneration of the epithelium, especially in the tubuli contorti, where the epithelium is pigmented. Thickened walls of the vessels. A slight infiltration of the lymhpoid-cells.

Ovaries: Small, atrophied. Microscopically: Fibrous.

Hypophysis: Usual aspect. W. 0.60 g. Microscopy: Hyperemia of the anterior lobe.

No. 20.

Mrs. X. K. K. Age 48 years.

February 1919. During 15 to 20 years Primary Morbus Basedowii. 8 pregnancies, of which 3 abortions. The Basedow symptoms having increased during each pregnancy.

6 years ago treated by radium with a transient good result.

During later years recurrence of severe Basedow symptoms, among others marked emaciation, thirst and polyuria.

Now in the 6th month of pregnancy.

Febr. 12th: Urine free of sugar (Hain).

100 g. of glucose on empty stomach: produced marked positive reaction of sugar after 1, 2 and 3 hours.

Litterature.

ALLEN: Diabetes and Glycosuria. Boston 1913. BROWN, LANGDON: The Sympathetic nervous system in Disease. London 1920. BÖL, GUNNAR: Experimentelle studier over gl. thyreoideas forhold til kulhydratstofskiftet. Bergen 1916. CHVOSTEK: Mb. Basedowii u. die Hyperthyreosen. Encyklopædie d. klin. Med. Berlin 1917. CUSHING: The pituitary Body and Its Disorders. Boston 1912. FALTA: Erkrankungen d. Blutdrüsen. Berlin 1913. D:o u Bertelli Wiener klin. Wochenschr. 1909. O'DAY: Cit Endocrinology oct.—dec. 1920. EVALD: Berliner klin. Wochenschr. 1895 n:o 2. HEIBERG, K. A.: Die Krankheiten des Pancreas. Wiesbaden 1914. KLOSE: Ergebnisse d. inneren Med. u Kinderh. k. B. X. — Bruns Beiträge B. CII H. *1*. KOCHER, A: Spec. Pathologie u. Therapie inn. Krankh. Berlin 1919. L'ABBÉ: Diabète et goître exophthalmique. Annales de Médecine 1920. LORAND: Comt. med. de la Soc. de Biol. Paris 1904. LAACHE, S.: Norsk Magazin f. Lægev. 1890 p. 531. NAUNYN: Der Diabetes Mellitus. Wien 1906. V. NOORDEN: Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898. RAUTMANN: Mitt. a. d. Grenzgeb. med. u. Chir. 1915 Bd 82.

Zur Frage der Bedeutung der Rasselgeräusche bei Heilung der Lungentuberkulose.[1]

Von

CARL LÖWENHJELM,
chefsarzt des Sanatoriums Löt, Schweden.

In dem Masse, wie die Bestrebungen mehr und mehr darauf gerichtet werden, Lungentuberkulose zu heilen, und diese Bestrebungen von Erfolg gekrönt werden, in demselben Masse wächst die Anzahl Personen, die einmal an einer klinisch manifestierten Tuberkulose gelitten haben, nun aber so weit gekommen sind, dass ihre Tuberkulose geheilt ist. Es ist eine äusserst bedeutungsvolle Frage für diese Individuen, Gewissheit zu erhalten, denn chronische Krankheiten haben gern einen gewissen Grad von Neurasthenie im Gefolge, und diese Neurasthenie steigert sich in demselben Masse, wie der Arzt nicht klaren Bescheid geben zu können glaubt. Aber auch aus sozialem Gesichtspunkt ist die Frage bedeutungsvoll, denn Krankenkassen und Versicherungsinstitute verlangen gewöhnlich deutlichen Bescheid in der Frage »geheilt oder nicht geheilt», und nicht zum mindesten wichtig wird die Frage, wenn es sich um Gesundheitsatteste bei der Bewerbung um Anstellungen handelt.

Professor Dr. KARL PETRÉN in Lund hat diese Frage nach charakteristischen Kennzeichen geheilter Tuberkulose in einem

---

[1] Vortrag im Schwedischen Tuberkulosearztverein.

1900 erschienenen kleinen Aufsatz[1] erörtert. Bei seinem Suchen nach sicheren objektiven Zeichen geheilter Tuberkulose bleibt er bei dem Verschwinden der Rasselgeräusche stehen. Nachdem er gründlich die damals zugängliche Literatur durchgegangen, fasst er, was er dort gefunden, und was auch mit seiner eigenen klinischen Erfahrung von einigen referierten Fällen her übereinstimmt, folgendermassen zusammen: »Die einzige Veränderung in den physikalischen Symptomen, die wir als charakteristisch für den Verlauf eines Lungenschwindsuchtsfalls zur Heilung annehmen könnten, wäre also das Verschwinden des Rasselgeräusches.» Er formuliert seine Auffassung schärfer an einer anderen Stelle: »Schon wiederholt habe ich gefunden, dass das Verschwinden des Rasselgeräusches das einzige Phänomen bei der physikalischen Untersuchung war, das uns aus dieser darauf schliessen liess, dass eine Lungentuberkulose der Heilung entgegenging, wie auch dass wir das Verschwinden des Rasselgeräusches fordern müssen, um klinische Heilung zu diagnostizieren.» Er fährt aber fort: »Diese letztere Regel scheint jedoch nicht frei von Ausnahmen zu sein. Bei Turban finden wir nämlich bei Besprechung des krepitierenden Rasselns folgende Bemerkung: 'In gutartig verlaufenden Fällen hört man, besonders wenn man den Kranken husten lässt, oft Jahre und Jahrzehnte, nachdem Husten und Auswurf verschwunden sind, dieselben feinen und mittelgrossen Rasselgeräusche, wie sie gehört wurden, als die Krankheit in ihrem Flor stand. Es ist unmöglich, diese Geräusche von wirklichen, auf Katarrh beruhenden Rasselgeräuschen zu unterscheiden.'» Vor Turbans Autorität sich beugend, erkennt er diese Ausnahme an und fügt etwas später hinzu: »Nun gibt es indessen Ausnahmen von der oben angegebenen Regel, so dass feine Rasselgeräusche auch in gewissen der unzweifelhaft geheilten Fälle bestehen bleiben können. Wie oft dies vorkommt, ist wohl noch in gewissem Grade eine offene Frage, doch dürften wir berechtigt sein, mit aller Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es nur verhältnismässig selten geschieht.» Wo es sich um klinischen Unterricht handelt, in welchem Falle ja doch eine gewisse Schematisierung berechtigt sein kann, pflegt Professor Petrén nichts von dieser Ausnahme zu erwähnen.

---

[2] Bidrag till den kroniska lungtuberkulosens klinik, Karl Petrén. Stockholm 1900. Svenska Tryckeribolaget.

Soweit ich sehen kann, kommt klinische Heilung mit fortbestehenden Rasselgeräuschen so oft vor, dass man es nicht als berechtigt ansehen kann, dies im Interesse der Schematisierung zu vernachlässigen. Dadurch, dass man an dieser — meines Erachtens — allzu strengen Forderung festhält, dass die Rasselgeräusche verschwinden sollen, damit man geheilte Lungentuberkulose konstatieren könne, schafft man eine Gruppe von Individuen, die zwar völlig arbeitsfähig sind, die aber kein Gesundheitsattest erhalten können, oft zu grossem Nachteil für ihre Lebensarbeit, und die leicht ein Raub der Neurasthenie werden.

Wenn man nach bestimmten Kennzeichen sucht, um klare Linien zu schaffen und peinigende Ungewissheit zu beseitigen, kann es leicht geschehen, dass die Begrenzungslinien zu eng gezogen werden, und Unklarheit und Ungewissheit werden das Los derjenigen, die ausserhalb derselben bleiben müssen.

Vor etwa 20 Jahren, als der Lungentuberkuse noch nicht eine so allgemeine und konsequente Behandlung wie jetzt zuteil wurde, ist es wohl wahrscheinlich, dass die Gruppe, die geheilte Tuberkulose mit fortbestehendem Rasseln hatte, ziemlich unbedeutend war, und TURBAN stand mit seinem Hinweis ziemlich allein da; in den heutigen Zeiten intensiver Lungentuberkulosenbehandlung aber ist diese Gruppe wahrscheinlich so gross geworden, dass auf sie Rücksicht genommen werden muss — auch beim klinischen Unterricht.

Dass ich die Auffassung habe, dass diese Gruppe von Personen mit geheilter Tuberkulose und fortbestehendem Rasseln ziemlich gross und jedenfalls mit ihr zu rechnen ist, beruht teilweise auf Aussprüchen erfahrener Kliniker. So schreibt z. B. SAUGMAN, Vejlefjord Sanatorium:[1] »Es ist also möglich, dass Rasselgeräusche gehört werden können, ohne dass deshalb ein aktiver tuberkulöser Prozess vorhanden ist», und an einer anderen Stelle: »Wir sehen also, dass das stethoskopische Bild nicht an und für sich bestimmten Bescheid darüber geben kann, ob Heilung eingetreten ist. Es kann in allen Stadien dem Bilde einer Tuberkulose in voller Entwicklung ähneln.» Und in einem anderen Aufsatze von 1910[2] schreibt er: »Hier soll nur darauf hingewiesen werden, dass Rasselgeräusche, auch solche von ausgesprochen feuchtem Charakter, nicht bestimmt auf eine frische Tuberkulose hindeuten, sondern dass sie auch, wenn auch seltener, bei einer alten und völlig abgelaufenen Tuberkulose vorhanden sein können, die bleibende Veränderungen von mehr tiefgehender Natur mit geheilten Kavernen und kleinen und unregelmässigen Erweiterungen in den Bronchien zurückgelassen hat» — und weiter: »Während die meisten bereit sind zuzugeben, dass Schrumpfung, Dämpfungen und Respirationsveränderungen bei einer geheilten Tuberkulose gern dasein dürfen, sind deren wohl viele, die geltend machen, dass das Vorhandensein von Rasselgeräuschen mit diesem Begriff unvereinbar ist und stets auf einen aktiven Prozess hindeutet. Es sind nur relativ leichte und nicht tiefgehende Prozesse, bei denen man erwarten kann, dass die Rasselgeräusche vollständig und endgiltig verschwinden werden.»

---

[1] Ugeskrift for Læger. 1901. H. 47, 48.

[2] Diagnosen af den begyndende Brystsyge. Gads boghandel 1910.

Der amerikanische Arzt Francis Marion Pottenger schreibt: »Viele Rasselgeräusche bleiben bestehen, auch nachdem deutliche Heilung eingetreten ist.»

Im grossen und ganzen aber scheint die Frage nach der Persistenz der Rasselgeräusche wenig in den Lehrbüchern erwähnt und in der Zeitschriftenliteratur erörtert worden zu sein.[1]

Es ist aber klar, dass die Aussprüche erfahrener Kliniker, die viele von ihnen als klinisch geheilt betrachtete Fälle von Lungentuberkulose mit fortbestehendem Rasseln gesehen haben, doch nicht so grossen Wert für die Beurteilung der aufgestellten Frage besitzen wie Sektionsbefunde, welche das Bild anatomisch geheilter Tuberkulose bei Individuen zeigen, die kurze Zeit vor dem Tode Rasselgeräusche gehabt haben. Sehr wertvoll würde es sein, wenn eine grössere Serie solcher Fälle vorgelegt werden könnte, aber auf diesem Gebiet können die Sanatorienärzte nicht mit grösseren Statistiken kommen. Denn die Todesfälle infolge von interkurrenter Krankheit sind ja in der Regel selten in einem Sanatorium, und die Aussichten dafür, dass eine solche Krankheit eine Person treffen wird, bei welcher die Tuberkulose in der einen Lunge oder in beiden geheilt wäre, sind ja nicht gross.

---

[1] Leider war eine Arbeit von Turban in der Zeitschrift für Tuberkulose, Bd 26, H. 1, »Über Heilung vorgeschrittener Tuberkulose und posttuberkulöse Bronchiectasie» mir nicht bekannt als ich meinen Vortrag hielt.

Wenn ich nun gleichwohl mit meinem bescheidenen Material, zu dem ich mehr zufällig gekommen bin, hervortrete, so geschieht es zunächst, um das Interesse für diese Frage bei anderen Krankenhausärzten zu erwecken, die bedeutend grössere Möglichkeiten haben, bei Sektion geheilte Tuberkulose bie Patienten, die an anderer Ursache gestorben sind, zu sehen.

Es ist ja wahrscheinlich, dass viele Krankenhausärzte solche Fälle beobachtet haben, ohne dass sie veröffentlicht worden sind, da ja das Problem der Persistenz der Rasselgeräusche mehr abseits liegt und nicht das gewesen ist, dass die Sektion veranlasst hat. Ein Krankenhausarzt, Dr. GOTTHARD SÖDERBERG in Karlstad, hat jedoch einen derartigen Fall in Hygiea 1909 publiziert. Es handelte sich um eine Frau, die an einem Krebs mit Metastasen in der Pleura starb. Er schreibt: »Bei Untersuchung wurde auf der linken Lunge kurzer Schall bis zur Spina und Costa II gefunden; in der Fossa supraspinata unreines Atmungsgeräusch; in der Fossa supraclavicularis Schwärme von krepitierenden Rasselgeräuschen nach Husten, und im medialen Teil der Fossa supraclavicularis vesikobronchiale Atmung ohne deutliches Rasseln. Bei Sektion wurde ein kaum erbsengrosser indurierter Herd gefunden.» Er betont in seiner Epikrise, dass der Fall einen Beweis dafür bildet, dass geheilte Tuberkulose Rasselgeräusch hervorrufen kann.

Zu diesem Fall will ich 3 weitere hinzufügen.

I. Augusta C., 41 J. alt; der Mann starb vor 12 Jahren an Lungentuberkulose. Pat. hat seit dem Alter von 20 Jahren stets Husten und Neigung zu Heiserkeit gehabt. Vor 9 Jahren hatte sie eine Hämoptyse und 1$^1/_2$ Jahre später wiederum eine kleinere Hämoptyse. Beträchtliche Kraftlosigkeit in den letzten Jahren. Ins Sanatorium zu Löt aufgenommen am 14. Febr. 1916. Bei der Aufnahme hatte Pat. Husten mit etwa einem Esslöffel Expektorat. Ferner Heiserkeit. Bei Untersuchung wurde Rötung und Schwellung des Introitus laryngis festgestellt. An den Lungen wurde eine Dämpfung an der rechten Lungenspitze sowie eine sehr unreine Atmung und kleinere, ziemlich lose Rasselgeräusche in Fossa supraclavicularis, Interkostalraum I und Fossa supraspinata gefunden. An den Basen hörte man vereinzelte lose Rasselgeräusche. Die Heiserkeit und der laryngoskopische Befund variierten nicht wenig, der Husten aber besserte sich und der Auswurf nahm ab, ebenso die Rasselgeräusche, doch blieben diese in der Supraclavicularis bestehen und wurden dort noch 8 Wochen vor dem Tode der Pat.

nachgewiesen. Trotz der Besserung des Lungenzustandes hob sich nicht der Kräftezustand. Pat. wurde in hohem Grade von reichlichen und ermattenden Unterleibsblutungen geplagt. Sie wurde in das Krankenhaus zu Strängnäs übergeführt, wo sie operiert wurde, sie starb aber am 25. Okt. 1916 ein paar Tage nach der Operation unter Symptomen von Herzlähmung. Bei der Sektion zeigten sich die Lungen überall mit der Brustwand mittelst leicht lösbarer Adhärenzen verwachsen. An der rechten Lungenspitze bemerkte man einen kleinen sehnigen Bindegewebsherd, lateral am Unterlappen einen kleinen verkalkten Herd. An der linken Lunge fand man auch einen kleineren Bindegewebsherd. Nirgends waren frische Tuberkeln nachzuweisen. Die Bronchien waren teilweise mit mukopurulentem Inhalt angefüllt.

II. Frau D. (Diese Patientin ist zuvor in einem Aufsatz des Titels: »Ett fall av kavernbildning i lunga efter lunggangrän behandlat med pneumothorax artificialis» in Hygiea 1912 erwähnt worden.) Pat. wurde wegen Lungentuberkulose 1904—1905 im Sanatorium zu Vejlefjord gepflegt und bekam während der Sanatoriumskur Lungengangrän auf der rechten Seite, genas allmählich; eine Kaverne blieb jedoch bestehen, ebenso Husten und Auswurf, dieser bisweilen übelriechend. Wegen dieser Beschwerden liess sich Pat. 1911 wiederum in Vejlefjord aufnehmen, woselbst Stickstoffgasbehandlung eingeleitet wurde, eine Bronchopneumonie trat jedoch an der nicht behandelten Lunge auf, und Pat. starb im Sanatorium. Während der ganzen ersten Sanatoriumskur hielt sich der Lungenstatus an der linken Lungenspitze ziemlich unverändert. Leichte Dämpfung und vesikobronchiales Atmen und nach Husten vereinzelte Rasselgeräusche in der Fossa supraspinata. Rasselgeräusche an der linken Lungenspitze konnten auch bei einer Nachuntersuchung, die 1908 angestellt wurde, konstatiert werden. Bei der ersten Untersuchung 1911 waren keine Rasselgeräusche an der linken Lungenspitze zu hören, wohl aber bei den zahlreichen Nachuntersuchungen, die während des zweiten Sanatoriumaufenthalts vorgenommen wurden. Rasselgeräusche waren gewöhnlich in der Supraspinata, einigemal auch in der Supraclavicularis und im Interkostalraum I zu hören, und stets konnte eine rasselfreie Zone zwischen dem Spitzenrasselgeräuschen und den durch die später eintretende Bronchopneumonie bedingten Rasselgeräuschen konstatiert werden.

Aus dem Sektionsprotokoll sei betreffs der linken Lunge folgendes angeführt: »Im untersten Teil des Unterlappens verschiedene bronchopneumonische frische Herde. Am Apex ist die Pleura auf einem pfennigstückgrossen Gebiet eingezogen. Dicht unter der Oberfläche dieser Partie der Pleura eine einige Millimeter dicke, feste, fibröse Partie. Beim Aufschneiden der Bronchien findet man, dass sie oben mässig, unten stark infiziert und mit eitrigem Sekret angefüllt sind. Dieses sklerosierte Stück an der linken Spitze wurde später einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Von dem Untersucher wurde mitgeteilt: 'An Schnitten durch die fibröse Partie wird bemerkt, dass die Bronchien teilweise erweitert und entweder mit niedrigem Epithel oder auch mit Zylinderepithel versehen sind. Mehrere von ihnen sind auch von kleinen Lymphozyteninfiltraten umgeben: solche finden sich auch im Bindegewebe. In einigen Bronchien ist das Lumen mit abgestossenen Epithelzellen angefüllt, mit Eiterzellen angefüllte Lumina sind aber nicht zu entdecken. Reste von Tuberkeln sind nicht nachzuweisen.'»

Fall III stammt gleichfalls aus Vejlefjord her.

Herr A. Ins Sanatorium aufgenommen 1909. Es war da der grössere Teil der rechten Lunge angegriffen. An der Spitze der rechten Lunge konnten Rasselgeräusche nachgewiesen werden. Morbus cordis als Komplikation im Journal verzeichnet. Pat. besserte sich gut, nach 2 Jahren trat aber ein Rezidiv ein. Dann ging es 6 Jahre wieder gut, danach kam eine Zeit mit Hämoptysen, auf die Konvaleszenz folgte, und mit Perioden von Arbeitsfähigkeit dazwischen, bis er 1919 die spanische Krankheit bekam, die bedeutenden Kräfteverfall sowie Zunahme von Husten und Auswurf im Gefolge hatte. Einige Zeit danach wurde er wieder ins Sanitorium zu Vejlefjord aufgenommen, um sich dort einer Thorakoplastikoperation zu unterziehen. Bei der letzten Untersuchung (zwischen der ersten und zweiten Operation) wurden Rasselgeräusche auf der ganzen Vorderseite (im 1. Interkostalraum jedoch nur ein vereinzelten subkrepitierendes Rasseln) und auch Rasselgeräusche an der Supraspinata konstatiert. Bei einer Untersuchung 2 Monate früher waren die Rasselgeräusche härter und zahlreicher auf der Vorderseite und über die ganze obere Hälfte der Hinterzeite ausgebreitet gewesen. — Ein paar Tage nach der zweiten Operation traten Zeichen von Herzschwäche auf, und trotz Versuchen mit Herzstimulantien und Sauerstoffinhalation trat der Tod 6 Tage nach der Operation am 19. Mai ein.

Aus dem Sektionsprotokoll sei folgendes angeführt: »Die linke Lunge ist vollständig adhärent, jedoch nur mit leichten fibro-fibrinösen Adhärenzen, die eine präparierende Hand ohne Schwierigkeit löst. Die auf solche Weise freigemachte Lunge kollabiert nicht. Sie fühlt sich etwas kissenartig an und scheint von vermehrter Konsistenz zu sein. Aus der Schnittfläche fliessen Massen von hellroter schaumiger Flüssigkeit, also ein deutliches Ödem. Nachdem zahlreiche kleinere Schnitte gemacht und die Lunge ein paarmal zusammengeklemmt worden ist, ist noch Ödem in so hohem Grade vorhanden, dass es eine sichere Beurteilung des Zustandes der Lunge im übrigen erschwert. Als Reste nach zuvor durchgemachter Tuberkulose werden ausgeheilte fibröse Züge angetroffen, die in ihrer Anordnung an ausgeheilte käsige Bronchitiden und Peribronchitiden erinnern. Es wird sehr sorgfältig nachgesucht, um eventuelle frische Tuberkeln nachweisen zu können, man giebt aber das Suchen auf, ohne einen einzigen sicheren gefunden zu haben. Verdächtige Partien werden zu mikroskopischer Untersuchung übergeben, das Resultat derselben ist mir aber noch nicht mitgeteilt worden.» — Betreffs des Herzens ist vermerkt: Hypertrophia et dilatatio cordis und Myocarditis chronica.

Bei Fall III kann man hartnäckig fortbestehende Rasselgeräusche an der Spitze einer Lunge konstatieren, die bei Sektion sich als frei von frischer Tuberkulose erweist. Hier ist die Beobachtungszeit kurz gewesen, und man weiss nicht, ob die Rasselgeräusche verschwunden wären, wenn der Patient etwas länger am Leben geblieben wäre, bis die Bronchitis, die eine Folge der spanischen Krankheit war, abgeklungen wäre, die Tatsache aber bleibt bestehen, dass man durch die physikalische Untersuchung nicht feststellen konnte, ob es sich um eine geheilte oder eine progrediente Tuberkulose der linken Lunge handelte.

Bei Fall II wurden bei mikroskopischer Untersuchung *erweiterte* Bronchiallumina in der sklerosierten Lungenspitze angetroffen, die *mit desquamiertem Epithel angefüllt* waren, und hier finden sich ja die physikalischen Bedingungen für das Auftreten von Rasselgeräuschen — gleichzeitig damit, dass Zeichen einer frischen Tuberkulose nicht nachweisbar sind.

Bei Fall I bestand ein chronischer Katarrh der Luftwege, der in während kurzer Zeit auftretenden Rasselgeräuschen an den Basen und hartnäckig fortbestehenden Rasselgeräuschen an einer infiltrierten Lungenspitze zum Ausdruck kam. — Die Rasselgeräusche blieben also besonders hartnäckig in der Umgebung des indurierten Herdes bestehen.

Man fragt sich da nach der Ursache dieser Prädilektion. Es ist ja eine bekannte Sache, dass schlecht ventilierte Lungenteile, z. B. die Lungenbasen bei alten Leuten und Buckligen, gern der Sitz von Rasselgeräuschen werden; und Dr. ANSGER HANSEN hat im Jahresbericht der Danska Nationalforeningen till Tuberculosens bekæmpelse für April 1912—März 1913 einen Aufsatz veröffentlicht, in welchem er betont, dass Rhonchi sibilantes bei Personen, die an Lungentuberkulose leiden, die Neigung zeigen, sich speziell in adhärente, wenig respirierende Lungen zu lokalisieren. — Er meint, dass die verminderte Beweglichkeit die Entleerung der Lunge erschwere. Ich glaube indessen, dass er damit nur einen Teil der ursächlichen Momente trifft. Von der Pleura ausgehende Schrumpfungsprozesse spielen ja, wie man meint, eine gewisse Rolle für die Ausbildung von Bronchiektasien, und es ist wohl anzunehmen, dass die Schrumpfung, die von alten pleuritischen Herden und auch von anderen ausgeheilten tuberkulösen Herden ausgeht, solche Verengungen und Erweiterungen der Bronchien hervorrufen, die die Herausbeförderung eines eventuell vorhandenen Sekrets erschweren.

Ich erinnere in diesem Zusammenhange an Fall II, der erweiterte Bronchien auf dem sklerosierten Gebiet hatte. Wenn nun eine Person mit wenig beweglicher Lunge und unregelmässig verlaufenden Bronchien immer wieder Katarrhen der Luftwege ausgesetzt wird, so setzt sich leicht der Katarrh in einem solchen schlecht ventilierten Gebiet fest und wird chronisch. Und ich bin geneigt anzunehmen, dass eine chronische Bronchitis ein nicht allzu seltenes Endstadium einer durchgemachten Lungentuberkulose ist. Man trifft ja nicht selten Personen an, die das klassische Bild einer chronischen Bronchitis + Bronchiektasien mit reichlichem Expectorat und Trommelschlägelfingern darbieten, bei welchen man bei genauer Nachforschung in der Anamnese eine Tuberkulose konstatieren kann, die dann abgeklungen und in das gegenwärtige Krankheitsbild übergegangen ist. Wenn auch nicht immer dieses typische Bild einer chronischen Bronchitis hervortritt, so glaube ich doch, dass Rasselgeräusche, bedingt durch chronischen Bronchialkatarrh in der Umgebung tuberkulösen Narbengewebes, ziemlich gewöhnlich sind. Diese Erklärung des Fundes von Rasselgeräuschen bei geheilter Tuberkulose scheint ja in den meisten Fällen passen zu können, wenigstens in solchen Fällen, wo Auswurf fortbesteht. Es giebt aber Fälle, wo Nebengeräusche hartnäckig fortbestehen, ohne dass Auswurf vorkommt, und angesichts dieser Unveränderlichkeit von der einen Untersuchung zur anderen, die man bei Nebengeräuschen speziell an adhärenten Lungen anzutreffen pflegt, fragt man sich, ob es sich wirklich stets um durch Schleim bedingte Nebengeräusche handelt, oder ob diese Geräusche bisweilen eine andere Entstehungsweise haben.

Ein so erfahrener und kritischer Untersucher wie Waller schreibt inbezug hierauf: »Den so gut wie konstant vorkommenden pleuritischen Veränderungen nach zu urteilen, die wir bei Sektion gewohnt sind, bei Tuberkulose nicht zum wenigsten in den oberen Teilen der Lungen anzutreffen, ist es anzunehmen, dass pleuritische Reibungsgeräusche weit gewöhnlicher vorkommen, als wir es uns bei Auskultationen vorzustellen, in ärztlichen Gutachten zu sehen und in Lehrbüchern angegeben zu finden pflegen. Was wir seit alters Rasselgeräusche nennen, dürfte in vielen Fällen in Wirklichkeit Reibungsgeräusche sein und vielleicht auch umgekehrt.»[1]

Waller steht in seiner kritischen Beurteilung der Entstehungsweise der bei Tuberkulose vorhandenen Nebengeräusche nicht allein da.

Buttersach (zitiert nach Moeller) erklärt das Auftreten subkrepitierender Rasselgeräusche als durch abnorme Spannungsverhältnisse infolge krankhafter Veränderungen im Parenchym bedingt, und Israel Holmgren schreibt in dem allgemein angewandten Lehrbuch der inneren Medizin: »Die knarrenden und knackenden Rasselgeräusche entstehen durch das Reiben fester schwieliger Gewebe gegeneinander während des Atmens und beim Husten. Dieselbe Entstehungsweise haben zu grossem Teil auch die klingenden Rasselgeräusche.»

Ohne selbst eine bestimmte Auffassung in der Frage bezüglich der Entstehungsweise der bei Tuberkulose vorkommenden Nebengeräusche zu äussern, habe ich nur die Auffassungen der angeführten Forscher wiedergegeben, um zu zeigen, wie sehr die Entstehungsweise der fraglichen Nebengeräusche noch in Dunkel gehüllt ist. Es erscheint mir daher unberechtigt, Nebengeräuschen, deren Zusammenhang mit dem pathologisch-anatomischen Prozess noch so unaufgeklärt ist, so grosse Bedeutung beizumessen, dass die Beantwortung der Frage, ob eine Lungentuberkulose geheilt ist oder nicht, von dem Vorhandensein oder der Abwesenheit dieser Geräusche abhängen soll. — In diesem Zusammenhange will ich auch darauf hinweisen, dass diese hohe Bewertung der Nebengeräusche auch in den Formularen der Medizinalverwaltung für Behandlungsresultate in den Sanatorien wiederkehrt. — Und der Umstand, dass wir genötigt werden, Patienten mit fortbestehenden Nebengeräuschen in eine niedrigere Rangklasse als solche zu versetzen, die vielleicht durchaus nicht denselben Nutzen von der Sanatoriumskur gehabt haben, bei denen aber bei der Entlassung keine Nebengeräusche bestehen, bringt uns in die Versuchung, den Nebengeräuschen bei den Tuberkulösen grössere Bedeutung beizumessen, als ihnen in Wirklichkeit zukommt.

---

[1] Hygiea 1915, Bd. 77, H. 4.

(Aus der medizinischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses zu Karlstad.
Dr. GOTTHARD SÖDERBERGH).

Ein Fall von operierter Hirngeschwulst mit proximaler Armlähmung, kortikaler Blasenstörung und Akustikusneuritis ohne Stauungspapille bei einer Nephritika mit nach der Operation einsetzenden Symptomen eines Hirnabszesses.

Von

ÅKE BARKMAN.

Die mit Erfolg operierten Fälle von Tumor cerebri erreichen bekanntlich keine hohe Zahl im Vergleich zu der Häufigkeit dieser Krankheit. Es ist jedoch nicht dieser Gesichtspunkt — die gelungene Enukleation — der in meinem Fall das Hauptinteresse bietet, sondern die Symptomatologie, welche zur Diskussion einiger interessanter neurologischer Probleme anregt. Es waren nähmlich bei der Patientin proximale Armlähmung, kortikale Bauchmuskelsymptome, kortikale Blasenstörung und eine Akustikusneuritis ohne Stauungspapille zu konstatieren. Nach der Operation kam noch ein bemerkenswertes Symptom hinzu: begrenzte Atrophien der kleinen Handmuskeln der gelähmten Seite. Der Fall wird noch interessanter durch den Umstand, dass die Pat. die Symptome eines Nierenleidens darbot.

J.-Nr. 4636/1920. E. J. 55-jährige Frau.

Keine hereditäre Belastung betreffs Tuberkulose oder Erkrankungen des Nervensystems. Todesursache der Eltern ihr unbekannt. Die Pat. ist verheiratet und hat zehn Kinder, alle gesund; das jüngste ist 15 Jahre alt. Keine Fehlgeburt. Ihr Gatte ist gesund. Sie verneint venerische Infektionen. Im Alter von acht Jahren hatte sie Typhus. In den Reifejahren war sie aber stark und gesund. Im Jahre 1910 wurde die Pat. wegen Ulcus ventriculi operiert, an welchem sie während der 6 bis 7 vorangehenden Jahre periodisch gelitten hatte (wiederholtes Blutbrechen). Um die Weihnachtszeit 1910 wurde die Pat., während sie eine Treppe hinabging, plötzlich schwindlig, wobei sie die Treppe hinunterstürzte. Nachher bemerkte sie blaue Flecke am rechten Arm nebst Schmerzhaftigkeit in der Scheitelgegend ohne sichtbare Zeichen einer Kontusion. Bei derselben Gelegenheit bekam sie einen rechtsseitigen Inguinalbruch. Im übrigen kann sie sich an kein Kopftrauma erinnern.

Im Jahre 1914 bemerkte die Pat. — am häufigsten bei kaltem Wetter oder wenn sie ermüdet war — Zuckungen im linken Hüft- und Kniegelenk. Schon um diese Zeit verspürte sie eine Schwäche des linken Beines, zuerst im Fuss und in den Zehen. Etwa ein Jahr später wurde die Pat. von Anfällen heimgesucht, die anfangs alle zwei bis vier Wochen auftraten, während der zwei bis drei letzten Jahre aber öfter, alle 8 bis 14 Tage. Der Anfall äusserte sich durch Zuckungen, die immer in der linken Hälfte der Bauchwand begannen, in der Höhe des Nabels, so dass dieser nach links gezogen wurde und in den Rückenmuskeln des gleichen Niveaus. Von diesen Muskeln verbreiteten sich die Zuckungen (nach dem Typus JACKSON's) zuerst auf die Muskeln der linken Hüfte, des linken Knies und des Fusses. Sobald die Zuckungen dort aufgehört hatten, fingen die Rückenmuskeln längs des Rückengrates (auf der linken(?) Seite) zu zucken an, und danach beteiligten sich die Schulter-, Oberarm-, Unterarm- und Hand-Fingermuskeln der linken Seite in der genannten Ordnung an den Zuckungen. Zuletzt zuckten die Halsmuskeln, so dass ihr Kopf in der Richtung von vorn nach hinten nickte (keine Drehung oder Seitenbeugung). Eine Weile nach dem Anfall, doch nicht nach jedem, Zuckungen der mimischen Gesichtsmuskulatur der linken Seite (dem mittleren (?) und unteren Zweig des N. VII entsprechend) und Verziehen der Zunge nach links hin. Heftiger Harndrang ohne Schmerzen, jede fünf Minuten, unmittelbar nach den letzten Zuckungen beginnend und während des folgenden Tages fortdauernd. Niemals bewusstlos während der Anfälle. Die Parese des linken Beines war nach jedem Anfall stärker geworden. Während der ersten Jahre gingen die Paresen aber im Laufe einiger Tage nach dem Anfall zurück; in den letzten Jahren dagegen bestanden die Paresen nach dem Anfall fort und zeigten allmählich progressive Tendenz. Vor zwei Jahren bemerkte die Pat. nach einem argen Anfall, dass der linke Arm paretisch war. Die Parese, die sich am stärksten im Schultergelenk geltend machte, ging während des folgenden Tages ein wenig zurück. Nachher pflegte sie nach den Anfällen zuzunehmen und wies keine vorübergehenden Remissionen mehr auf. Die Pat. behauptet, dass die Paresen des linken Armes proximal stets mehr ausgesprochen gewesen sind. Sie hat niemals Paresen der Rumpfmuskulatur bemerkt, nur einige Schwierigkeit beim Hintenüberbeugen beobachtet, wobei sie das Gefühl hatte, als ob sie nach hinten gezogen würde. Schon vor vier Jahren bemerkte die Pat., dass die Zunge beim Herausstrecken nach links abwich und dass das Zäpfchen mit seiner Spitze nach links lag; dies alles hat sie im Spiegel beobachtet. Weiter hatte sie die Empfindung, als ob sie beim Schlucken das Zäpfchen verschlucken würde. Ständige Kälteparästhesie an der Uvula. Diese Empfindungen waren nach den Anfällen am stärksten ausgeprägt. Seit etwa fünf Jahren wurde sie von einer Empfindung von »Kaltwasserfliessen» längs des linken Arms und Beins und in der Gegend des Rückengrates vom Nacken bis zum Kreuz belästigt. Während dieser Zeit täglich Kopfweh von wechselnder Intensität, am stärksten während der Regeln, die sich noch immer regelmässig einstellen. Den Kopfschmerz, der nicht allnächtlich auftrat, lokalisierte die Pat. am Scheitel, von wo er nach vorn gegen die Stirn bis zur Nasenwurzel, bisweilen bis zur Nasenspitze ausstrahlte. Wenn die Kopfschmerzen ihren Höhepunkt erreichten, Erbrechen, doch nicht regelmässig. Im April dieses Jahres erbrach die Pat. einige Esslöffel Blut; nachher kein Blutbrechen. Die Pat. hat niemals Ptosis oder Diplopie bemerkt. Das Sehvermögen hat sich allmählig verschlechtert sowohl beim Sehen in die Ferne wie in der Nähe. Das Gehörvermögen hat während der Krankheit abgenommen. Sie wurde von akustischen Reizerscheinungen, wie Tönen, Trommeln und Sausen auf beiden Ohren belästigt; am meisten während der Regeln und wenn die Kopfschmerzen sehr arg waren. Keine Aphasie. Die Pat. ist rechtshändig. Sie behauptet, dass ihr Gedanken ganz klar ist mit Ausnahme der Zeit nach den Anfällen nach denen sie sich auch eine Weile schwindlig fühlt. Keine Sprachstörung zwischen den Anfällen; nur während derselben fällt es ihr schwer »die Zunge zu beherrschen». Seit etwa 6 Jahren ständig Reissen im ganzen Körper, am stärksten im Kreuzbein und in den Wirbeln; keine radikuläre Ausbreitung. Die Esslust zeitweise gut. Nach der Operation Stuhlträgheit. Die letzten (vier) Anfälle vor der Aufnahme traten während der Nacht von 5 auf den 6 Juni dieses Jahres auf.

Status am $^{8}/_{6}$ 1920 und an den folgenden Tagen.

Die Pat. ist sehr mager, ohne Andeutung von Kachexie. Die Gesichtsfarbe normal, kein Ödem. *Das Herz:* Ictus nicht verstärkt, liegt innerhalb der linken unreponierten Mamillarlinie. Die linke Herzgrenze überschreitet nicht die linke Mamillarlinie; die rechte Grenze liegt am rechten Sternalrand. Die Herztöne sind rein; keine Akzentuierung. Der Puls ist gespannt. Der systolische Blutdruck 200 mm. Hg (RIVA-ROCCI). *Lungen:* Keine Dämpfung, keine Rasselgeräusche. Das Atmungsgeräusch ist ein wenig scharf. *Abdomen:* Kein Schmerzpunkt. Kein Tumor. Leber und Milz normal. *Harn:* Die Reaktion sauer. Albumen in Spuren. Kein Zucker. Im Sediment einzelne Eiterkörperchen und körnige Zylinder. *Geschlechtsorgane:* (Spezialarzt J. E. JERLOV): Prolapsus uteri c. retentio urinæ + Endometritis cervicis levis (Erosio). *Der Schädel* ist symmetrisch und wohlgebildet. Perkussionsempfindlichkeit in einem abgegrenzten

Gebiet c:a 5—6 cm. oberhalb des Haaransatzes und 1—2 cm. rechts von der Mittellinie. Keine sicheren Unterschiede des Perkussionstons über verschiedenen Stellen des Kopfes. Keine Druckempfindlichkeit; kein Tympanismus; kein Geräusch des gesprungenen Topfes. Das Rückgrat normal. Keine Nackensteifigkeit.

Kranialnerven: I. normal. II. Sehschärfe 0,5 an beiden Augen. *Augenhintergrund:* Keine Stauungspapille. Die linke Papille unregelmässig begrenzt mit temporaler Atrophie (Trauma gegen das linke Auge in den Pubertätsjahren). Die Venen sind auf der rechten Seite erweitert. Gesichtsfeld vgl. Fig. I. III, IV, VI. Die Pupillen sind ein wenig jedoch nicht maximal kontrahiert; sie sind von gleicher Grösse. Die Reaktion in allen Beziehungen normal. Kein Nystagmus; keine Diplopie; keine Ptosis. Die Augenbewegungen normal. V. motorischer und sensibler Teil o. B. Die Kornealreflexe lebhaft. VII. Parese des unteren Zweiges der linken Seite. Kein Spasmus. VIII. (Spezialarzt NILS WITT.)

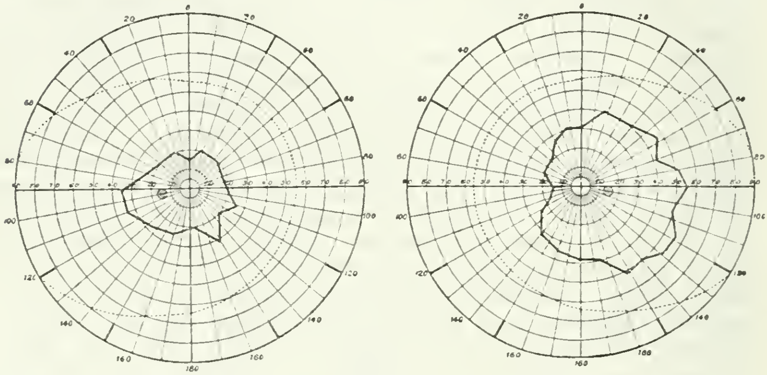

l. A. r. A.

Fig. 1.

Rechtes Ohr.		*Linkes Ohr.*
5 Meter	Flüstern	1 Meter.
normal	Trommelfell	normal.
+	*Rinne*	+
normal	*Schwabach*	verkürzt.
+	*Weber*	—
normal	C^5	verkürzt.
normal	C_c	normal.
—	Nystagmus	—
normal	Spontanzeigen	unmöglich.
100 cm^3	Kalorisation	100 cm^3.

Also: Akustikusneuritis der linken Seite. Vestibularis: 0. IX. normal. X. Der weiche Gaumen weicht bei der Intonierung nach rechts ab. XI. Parese der Hebermuskeln der linken Schulter. Die Sternocleido normal. XII. Die Zunge weicht nach links ab. Keine fibrillären Zuckungen.

Motilität: Erhebliche Rigidität des linken Armes mit Adduktions- und Beugekontraktur in Schulter- resp. Ellbogengelenk. Am stärksten ist die Parese der Abduktoren des Oberarmes und der Streckmuskeln des Ellbogens und Handgelenkes. Die Kraft in den Beugemuskeln des Armes und in den Adduktoren der Schulter viel besser erhalten. Die Pat. kann die Finger bewegen; kann sich ohne Hilfe der Arme im Bett aufsetzen; also keine gröbere Parese der Rumpfmuskeln bzw. der Fixationsmuskeln der Oberschenkel am Becken. Sie kann sich in normalem Ausmass nach den Seiten und rückwärts beugen ohne umzufallen. Paralyse der Zehen des linken Fusses. Minimale Bewegungsfähigkeit im linken Fussgelenk. Starke Parese der Beugmuskeln des linken Beines und der Adduktoren der linken Hüfte. Das Bein in starker Streckkontraktur mit Spitzfusstellung. Die Streckbewegungen sind zwar erhalten; mit den entsprechenden Bewegungen der rechten Seite verglichen, die alle normale Kraft aufweisen, jedoch deutlich paretisch.

Sensibilität: Hypoästhesie für Berührung, Schmerz und Temperatur am ganzen linken Arm und Bein und am lateralen Teil der linken Rumpfhälfte medialwärts in einer konkaven Krümmung gegen die Mittellinie begrenzt. Vgl. Fig. 2.

Der Bewegungssinn ist in allen Gelenken des linken Armes und Beines nicht stark jedoch deutlich herabgesetzt (das Fussgelenk wegen starker Kontraktur nicht geprüft). Ebenso ist der Lagesinn wegen starker Paresen im linken Arm und Bein nicht geprüft. Die Finger-Nasenspitze- und Knie-Hackenversuche werden mit den rechtsseitigen Extremitäten korrekt ausgeführt; auf der linken Seite können sie infolge obenerwähnter Ursache nicht geprüft werden. *Die Reflexe:* Die Triceps-, Radius- und Ulnareflexe sind rechts normal, links verstärkt. Die Bauchdeckenreflexe fehlen (schlaffe Bauchwand). Die Patellar- und Fersenphänomene sind auf der rechten Seite normal, auf der linken Seite verstärkt mit Patellar- und Fussklonus. BABINSKI. OPPENHEIM und GORDON sind links positiv, rechts negativ. Die Pat. geht ohne Stütze mit dem linken Bein spastisch-paretisch. Kein Cerebellargang; keine Ataxie, kein Adiadochokinesis. ROMBERG neg.

Tagesnotiz $^{11}/_{6}$. Der Blutdruck 160 mm Hg. Der Perkussionsschmerz des Schädels ist heute nicht so ausgedehnt, wie früher. Die Pat. markiert heute jedoch intensiven Schmerz auf einem 5-Örestückgrossen Gebiet, das 7—10 cm. vom Haaransatz der Stirne und 2—4 cm. rechts von der Mittellinie liegt. Gewicht 53 kg.

$^{12}/_{6}$. Während schwerer Kopfschmerzen äussert die Pat. heute nachmittag Schmerz bei Perkussion auf einem hühnereigrossen Gebiet der rechten Schädelhälfte, der gleichen Lage wie sie gestern bestimmt wurde. Im Harn kein Albumen.

$^{14}/_{6}$ *Harn:* Spuren von Albumen. Im Sediment einzelne rote und weisse Blutkörperchen + Fragmente körniger Zylinder[1]

$^{15}/_{6}$. Der systolische Blutdruck 200 mm. Hg. Keine abnormen Hautreflexe bei kräftigem Streichen über dem Radius, Ulna und Unterkiefer. Bei kräftigem Streichen über die Stirne vom Haaransatz nach unten bis zu den Augenbrauen, wird auf der linken Seite nicht reagiert, auf der rechten Seite aber ist zuweilen ein Runzeln der Stirnhaut mit Aufziehen des lateralen Augenwinkels zu beobachten.

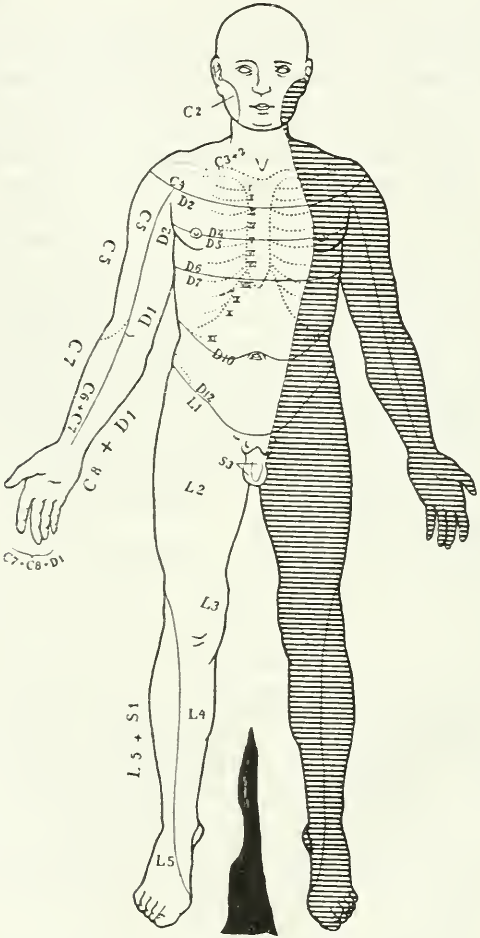


Fig. 2.

---

[1] Der Harn wurde leider nicht täglich untersucht, die Harnmenge nicht gemessen, der Rest-N nicht bestimmt, weil schon von Anfang an die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Nervensymptome gerichtet war.

Für faradischen und galvanischen Strom überall normale Reaktion; keine dysmyotonische oder andererweitig veränderte Reaktion. Wenn die Pat. die linke Hand gibt, dauert es eine Weile, ehe die volle Stärke des Händedrucks erreicht ist und noch länger dauert es, bis sie den Griff lösen kann. Eine solche Verspätung der aktiven Bewegung und der Erschlaffung eines Griffes wird auch bei der Bewegung des linken Ellbogens beobachtet. Mit dem rechten Hand werden die Bewegungen normal ausgeführt. Der Augenhintergrund beiderseits wie vorher. Albumen + im Harn. *Blut:* r. B. 3,840,000; w. B. 8,700; Hglb. 70 %. *W. R.* im Blut neg.

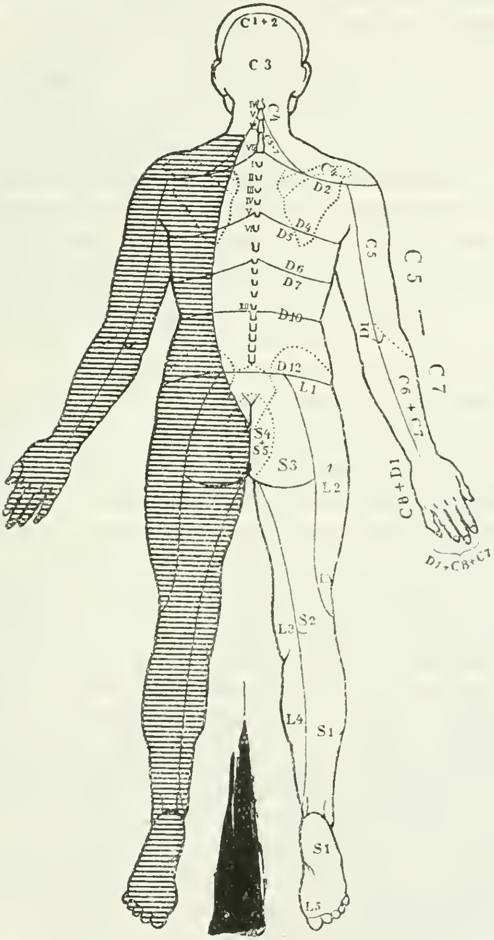


Fig. 2.

21/6. Kein Albumen im Harn.

$^{26}/_{6}$. *Harn:* Kein Albumen. Im Sediment: einzelne rote Blutkörperchen; keine Zylinder.

$^{28}/_{6}$. Kein Albumen; keine Zylinder.

$^{30}/_{6}$. Bei der wiederholten Untersuchung der Armparesen ergibt sich: Die Kraft der Bewegungen nimmt distal zu, so dass die Kraft des Händedrucks und der Beugung des Handgelenkes am grössten ist; geringer in der Dorsalflexion des Handgelenkes, in der Abduktion der Finger und Opposition des Daumens. Proximal nimmt die Kraft ab. Im Ellbogengelenke ist sie jedoch noch gut am besten in der Flexion; am schlechsten in den Bewegungen des linken Schultergelenkes, wo das Heben und die Innenrotation noch kräftiger geschiet als die übrigen Bewegungen. Die statische Kraft (DYLEFF) des linken Ellbogengelenkes ist grösser als die dynamische (Beugung). Der Bewegungssinn ist in den Fingergelenken am meisten herabgesetzt; nicht so sehr im Ellbogen und Handgelenk; im Schultergelenk nicht sicher angegriffen. Augenhintergrund wie zuvor. Blut: r. B. 3,140,000; w. B. 6,700; Hglb 70 %. Im Blutausstrich nichts Pathologisches.

$^{7}/_{7}$. Systolischer Blutdruck 180—190 mm Hg.

$^{14}/_{7}$. Mit der rechten Hand erkennt die Pat. schnell und korrekt alle Gegenstände; mit der linken kann sie dies nicht: ein Federmesser hält sie für ein Gummirohr, einen Kragenknopf für einen Ring, einen Schlüssel für »etwas Rundes»; ein Fünförestück kann sie nicht benennen. Sie kann nicht mit Sicherheit entscheiden, welcher von zwei Gegenständen (z. B. Federmesser und Feder) länger oder dicker ist. Blutdruck 160 mm Hg. Das bei Perkussion schmerzhafte Gebiet des Schädels kann heute als ein 4 cm langes Gebiet, 8—12 cm. von dem vorderen Haaransatz, in der Mittellinie beginnend, herausperkutiert werden; Breite nicht bestimmbar. Augenhintergrund wie früher. In der Nacht von 6—7 Juli ein Anfall, der drei Minuten dauerte, ohne Bewusstlosigkeit, mit Zuckungen in den Schultermuskeln der linken Seite beginnend, von hier auf die Muskeln der linken Ellbogen-, Hand- und Fingergelenke sich ausbreitend, um danach die Bauchmuskeln der linken Seite und die Muskeln des linken Beines zu befallen. Von diesem Tag an hat der Kopfschmerz zugenommen. Kein Erbrechen, aber Brechreiz. Die Paresen des linken Armes und Beines wie vorher.

$^{26}/_{7}$. Gewicht 52 kg. Die Körpertemperatur wechselt zwischen 36°,8—37° morgens und 37°,4—37°,6 abends, der Puls zwischen 80—110 Schläge pro Minute.

Es mag hier am Platze sein die Mitteilungen der Krankengeschichte zu unterbrechen, um ein differentialdiagnostisches Problem zu erörtern. Die Pat. wies nämlich sowohl Symptome eines Nierenleidens als auch Symptome einer organischen Läsion der rechten Zentralwindungsregion auf. Bekanntlich können gewisse Krankheiten der ersten Krankheitsgruppe, nämlich gewisse Nephritiden, wenn Nephritis im alten, weiten Sinn genommen wird, ähnliche oder äquivalente Symptome vom Nervensystem hervorrufen, wie diese Pat. sie darbot. Andererseits liegt es nahe, die Symptome vom Nervensystem auf einen Tumor in der Region der rechten Zentralwindung zurückzuführen. Die Fragestellung ist also: ist die Pat. mit einem Tumor cerebri + einer Nephropathie behaftet, oder können alle Symptome der Pat. in Zusammenhang mit ihrer Nierenerkrankung gebracht werden? Die Schwierigkeit bei der Differentialdiagnose zwischen Tumor cerebri und »Nephritis» ist von OPPENHEIM[1] mit folgenden Worten hervorgehoben worden: »Besonders zu beherzigen ist die Thatsache, dass die Nephritis nicht selten mit einem Augenspiegelbefund verknüpft ist, der mit dem des Hirntumors identisch ist. Da auch die anderen Erscheinungen der Urämie: der Kopfschmerz, die Benommenheit, die allgemeinen Convulsionen, die Pulsverlangsamung, die apoplektiformen Anfälle, die corticalen Reiz- und Ausfallssymptome (JACKSON'sche Epilepsie, Hemiplegie, Aphasie, Hemianopsie, Amaurose etc.) sich zu einem Symptomenbild vereinigen können, dass dem der Hirngeschwulst fast bis in die Details entspricht, *soll die Diagnose Tumor cerebri nie gestellt werden, bevor die der Nephritis ausgeschlossen ist* . . . Es ist mir allerdings passiert, dass ich die Diagnose Tumor cerebri in einem Falle stellte, in welchem Schrumpfniere und ein apoplektischer Herd im Gehirn gefunden wurde.»

Nicht ohne Interesse ist es also zu sehen, wie in diesem speziellen Fall die endgültige Diagnose erreicht wurde. Erstens betreffs der Nierenerkrankung der Pat. wurden folgende Symptome, innerhalb der unten angegebenen Werte variierend, notiert. Der systolische Blutdruck 150—200 mm. Hg. Die Albumenmenge bald 0, bald +; kein messbarer Niederschlag im Rohre ESBACHS. Das Sediment enthielt einzelne rote Blutkörperchen, bisweilen auch körnige Zylinder, anderermale keine organischen Bestandteile. Wenn man nach diesen allerdings mangelhaften Notizen versuchen will, die Nierenerkrankung der Pat. in das System der modernen Nierenpathologen einzureihen, so kann dies wohl einfach folgendermassen geschehen. Des hohen Blutdruckes wegen, 150—200 mm Hg, muss der Fall in eine von den Gruppen der diffusen Glomerulonephritiden oder Sklerosen verwiesen werden. Ausgeschlossen ist, dass die Pat. im akuten Stadium der diffusen Glomerulonephritis sich befindet. Dann bleibt unter anderen zunächst die Frage, ob sich die Pat. im II (Dauer) oder im III (End) Stadium der diffusen Glomerulonephritis befindet (Nomenklatur nach VOLHARD[2]). Dagegen ist zu sagen, dass die Pat., die sich eines guten Gedächtnisses und guter Beobachtungsgabe erfreut, sich nicht erinnern kann, ob sie jemals an Symptomen gelitten hat, wie sie der akuten Glomerulonephritis zukommen (Gesichtsödem, blutfarbener Harn etc.). Im übrigen ist hier zu bemerken, dass sowohl ihr Allgemeinbefinden als ihre Nierensymptome in einigen Punkten nicht mit dem Symptomenkomplex dieser Narbenstadien übereinstimmen. Zuletzt bleiben nun die benigne (primäre) und die maligne (Kombinations-) Form der Sklerose übrig, von welchen die letztgenannte ausgeschlossen werden kann, weil die Pat. weder Symptome einer Urämia vera noch die eines inkompensierten Herzleidens noch eine Retinitis aufwies. Wahrscheinlich ist also, dass die Pat. an einer benignen Sklerose leidet; die vorhandenen renalen Symptome wiedersprechen jedenfalls dieser Annahme nicht.

Bekanntlich kan diese Erkrankung der Nieren, die ja auf Prä- und Arteriosklerose der Nierengefässe beruht, mit ähnlichen Gefässveränderungen in anderen Gefässgebieten kombiniert sein. Wenn diese Gefässläsionen innerhalb des zentralen Nervensystems gelegen sind, das ja von allen Organen am promptesten auf Läsionen jeder Art reagiert, können ihre Wirkungen in den Vordergrund treten. Wie oft eine Gehirnblutung oder Gehirnerweichung als erstes Symptom einer vorher latenten Sklerose auftritt ist allbekannt. Von anderen Symptomen, die in diesen cerebralen Gefässschädigungen ihren Grund haben, ist die Symptomengruppe, der chronischen Pseudourämie, zu nennen, welche hier näher erörtert werden soll, um in erster Hand mit den cerebralen Symptomen meines Falles verglichen zu werden. Diese pseudourämischen Symptome werden nach Ansicht der modernen Nierenpathologen durch angiospastische Ischämien des Gehirns (und Rückenmarks) verursacht und sind als Äquivalente spastischer Ischämien in anderen Körperteilen zu betrachten; vgl. die Symptome des toten Fingers und des intermittierenden Hinkens. Die bald transitorischen, bald bleibenden Ausfallserscheinungen, welche durch diese angiospastischen Zustände resp. die von ihnen ausgehenden Thrombosen hervorgerufen werden, sind natürlich von der Lokalisation der Läsionen im zentralen Nervensystem abhängig. Bei diesen Zuständen ist es, wie in meinem Fall nicht ungewöhnlich, dass sowohl Anfälle vom Typus JACKSON's entstehen können (als Ausdruck vorübergehender, angiospastischer Läsionen), wie auch bleibende Paresen (als Resultat einer Thrombose), welche Paresen nach jedem Anfall zunehmen können wie es gleichfalls in meinem Fall zu beobachten war. Weiter ist es bekannt, dass den bleibenden Paresen bei der Pseudourämie eine Periode transitorischer Paresen vorangehen kann wie sie meine Pat. aufwies. Von den übrigen, cerebralen Symptomen, welche die Pat. darbot, mag der Kopfschmerz und das dasselbe bisweilen begleitende Erbrechen erwähnt werden, welche von derselben cerebralen Läsion verursacht werden können. Bei einer Diagnose, die in diese Richtung zielt und wenn die Aufmerksamkeit lediglich auf die Nephritis konzentriert wird, könnten alle Symptome der Pat. auf ihre Nierenerkrankung zurückgeführt werden. Bei reiflicher Überlegung, speziell aber mit Berücksichtigung eines lokalen Symptomes, das später etwas näher besprochen werden soll, kam ich bald zur Auffassung, dass die Nierenaffektion nicht allein alle Symptome vom Nervensystem erklären könnte, sondern dass ausserdem eine andere Erkrankung vorliegen müsse. Es ist ja offenbar, dass es sich in diesem Fall um einen Erkrankungsprozess in der rechten Zentralwindungsregion handelte, welcher sich im Laufe von 6 Jahren langsam progredient entwickelt hatte. Symptomatologisch war er durch Anfälle vom Typus Jackson's in der linken Körperhälfte charakterisiert, welche anfangs von transitorischen. während der letzten Jahre aber von bleibenden Paresen, zuerst im Fuss, später in der übrigen linken Körperhälfte gefolgt waren. Dieser langsame, progrediente Verlauf spricht mehr zu Gunsten eines Tumor cerebri als der Pseudourämie. Was am stärksten für die Diagnose Tumor cerebri spricht, ist folgendes Lokalsymptom: Über dem Bereich des Schädels, wo nach der kraniocerebralen Topographie die Projektionsfläche des oberen Teiles der rechten Zentralwindung am Schädel liegen sollte, war ein in seiner Ausbreitung zwar wechselnder (während starker Kopfschmerzen grösser) jedoch immer konstanter und distinkter Schmerz für die Perkussion vorhanden. Ein Unterschied im Perkussionsschall konnte nicht beobachtet werden. Es war also wahrscheinlich, dass die Pat. an einem Tumor cerebri + benigner Sklerose litt. Die Lokaldiagnose bot danach keine Schwierigkeiten; der Tumor ist im oberen Teil der rechten Zentralwindungsregion zu suchen, weil die ersten Symptome das linke Bein betrafen.

In diesem Zusammenhang möchte ich einen von Gotthard Söderbergh beobachteten, mir überlassenen, vorher nicht publizierten Fall von Tumor cerebri + Nephritis chronica, in Kürze referieren, in welchem die Diagnose Tumor cerebri nur mit Hilfe des Perkussionsbefundes gestellt werden konnte.

Der Fall wurde im Jahre 1910 beobachtet. Es handelte sich um eine 42-jährige Frau, die zeit 11 Jahren an Nephritis litt, während welcher Zeit sie bisweilen Augenlidödem beobachtet hatte. Seit 1906 epileptische Anfälle etwa jeden 4:ten Monat ohne JACKSON'S Typus. Seitm ehreren Jahren Kopfschmerz von wechselnder Lokalisation, während der letzten Zeit häufiger, mitunter auch mit Erbrechen. Seit einem Jahre abnehmendes Sehvermögen, speziell am rechten Auge. Während der letzten Jahre bisweilen Diplopie. Bei der Aufnahme am $^{28}/_{6}$ 1910 wurde folgendes beobachtet: $0,_2$ ‰ Albumen im Harn, einzelne körnige, mehrere hyaline Zylinder im Sediment. Leicht gedunsenes und blasses Aussehen. Sehschärfe $0,_5$, auf beiden Augen. Die rechte Papille ein wenig geschwollen, blass; gewundene Venen, weiter als normal; die linke Papille ein wenig erhoben, die Gefässe schmäler (beginnende Atrophie?). Im übrigen nichts von Interesse. Am $^{11}/_{6}$ wurde notiert: Die Pat. ist schwindlig, ihr Gang schlotterig. Sehschärfe $0,_3$ rechts; $0,_2$ links. Parese des unteren Zweiges des rechten N. VII. *Rechter Augenhintergrund:* Die Papille beinahe weiss mit einer cirkumskripten, blassen Zone unten-lateral (Atrophie). Die Arterien pathologisch eng. *Linker Augenhintergrund:* Die Papille grauweiss mit verschwommenen Grenzen; enge Arterien. $^{22}/_{6}$. Die Pat. hat starkes Kopfweh gehabt, am häufigsten auf der linken Seite nach vorn, bisweilen mit Erbrechen. In der Zwischenzeit und speziell während der letzten Zeit psychotisch, desorientiert; in den lezten Tagen Sehhalluzinationen. Die Pat. ist heute benommen. Keine cerebellaren Symptome. Druckempfindligkeit über der linken Hälfte der Stirn; keine sichere Perkussionsempfindlichkeit. Vielleicht Dämpfung an der linken Stirnhälfte. Die Pupillen normal. Sehschärfe $0,_1$ links; $0,_3$ rechts; Leichte Parese des unteren Zweiges des rechten N. VII. Die Komealreflexe normal. Keine Paresen in den Extremitäten. Alle Sehnenreflexe verstärkt; kein Unterschied der beiden Seiten. Die spastischen Reflexe fehlen. Der Harnbefund wie am $^{28}/_{2}$. Die Pat. wurde am $^{6}/_{7}$ unter Diagnose: linksseitiger Frontallappentumor auf die chirurgische Abteilung transportiert. Am $^{8}/_{7}$ wurde palliative Trepanation ausgeführt. Nach der Operation wechselte die Albumenmenge zwischen $0,_2$—1 ‰. Im Sediment einzelne Eiterkörperchen, mitunter körnige Zylinder. Exitus am $^{26}/_{9}$. Bei der Obduktion wurde ein Tumor (Gliom) im linken und rechten Frontallappen gefunden.

Dieses beiläufig. In meinem Fall war es also bei der Diagnose Tumor cerebri + benigne Sklerose geblieben. Die Möglichkeit, das Verhältnis zwischen dem Gehirntumor und den Nierensymptomen meiner Pat. noch in einer anderen Weise aufzufassen, lässt sich nicht bestreiten. Tumoren, besonders maligne, können nämlich die Nieren toxisch derart beeinflussen, dass diese mit »Nephritis»symptomen reagieren. Dass ein Tumor den Symptomenkomplex der benignen Skleerose verursachen kann, wie in meinem Fall, muss jedoch als unwahrscheinlich angesehen werden; gewöhnlich reagieren die Nieren auf solche Toxine mit dem Nephrosenkomplex. Jedenfalls lasse ich diese Frage offen, um so mehr als mein Fall noch nicht genügend lange beobachtet ist, um einen Schluss aus der Nierenfunktion nach der Operation zu ziehen. Mit der Diagnose: Tumor reg. central dx. (Beinzentrum) wurde die Pat. am 20/7 auf die chirurgische Abteilung dieses Bezirkskrankenhauses behufs eines chirurgischen Eingriffs transportiert.

Operation am $^{23}/_{7}$ (Dr ROBERT HANSON). *Auszug aus dem Operationsbericht.* Die Operation wurde in Lokalanästhesie ausgeführt. — — — Nachdem ein Weichteil-Knochenlappen über dem oberen Teil der rechten Zentralwindungsregion aufgeklappt war, wurde die Dura besichtigt: im oberen Teil der entblössten Partie war die Dura an einem 2-Kronenstückgrossen Gebiet dicker und mehr grauweiss als die Umgebung. Bei der Palpation derselben erhielt man die Empfindung von grösserer Spannung als normal. Die Dura wurde parallel mit und $^{1}/_{2}$ cm. von den Knochenrändern durchschnitten. Der Duralappen war am Gehirn nicht adhärent, ausser an einem c:a 5-Öresstückgrossen Gebiet über der oberen Hälfte des Gyrus centralis anterior, von wo einige dünne Gefässe nach der Dura verliefen. Keine freie Flüssigkeit bei Eröffnung derselben. Der Sulcus Rolandi trat deutlich hervor, ebenso der Sulcus præcentralis. Alle sichtbaren Gyri waren abgeplattet; kein Ödem in den weichen Gehirnhäuten. Mit Ausnahme von den Gefässen zu der obenerwähnten Partie der Dura und von einer dunkleren Farbe dieses Gebietes waren keine weiteren Veränderungen in der Region der vorderen Zentralwindung sichtbar. Dagegen wurde in der Region der hinteren Zentralwindung ein 2-Öresstückgrosser, grauer Tumor beobachtet, der 3—4 mm. über die Gehirnoberfläche emporragte. Er verschwand nach der Mittellinie hin unter dem Knochen. Sobald dieser an einem 3 cm. langen Gebiet in der hinteren Hälfte des mit der Mittellinie parallellen, oberen Knochenrandes beinahe bis zur Mittellinie entfernt worden war, wurde der, wenig mehr als 2-Öresstückgrosse, runde Tumor mit wohl markierten Umgrenzungen sichtbar. Bei der Palpation zeigte das Gehirn auf einem Gebiet von 2—3 cm. rings um den Rand des sichtbaren Tumors festere Konsistenz. Die Venen rings um den Tumor waren ein wenig dilatiert. Bei der Palpation des Tumors wurden Zuckungen im linken Bein beobachtet, und die Pat. klagte über Krämpfe an dieser Stelle. Man konnte den Zeigefinger zwischen den Tumor und das Gehirn einführen, wobei mit Leichtigkeit ein birnförmiger, fester Tumor ausgeschält und herausgeschafft werden konnte. Die Spitze des Tumors wurde von der obenerwähnten Partie, die nach der Gehirnoberfläche ging, gebildet. Der untere dickere Teil des Tumors streckte sich nach vorn und lag also unter der oberen Hälfte des Gyrus centralis anterior. Mässige Blutung vom Tumorbette. Der

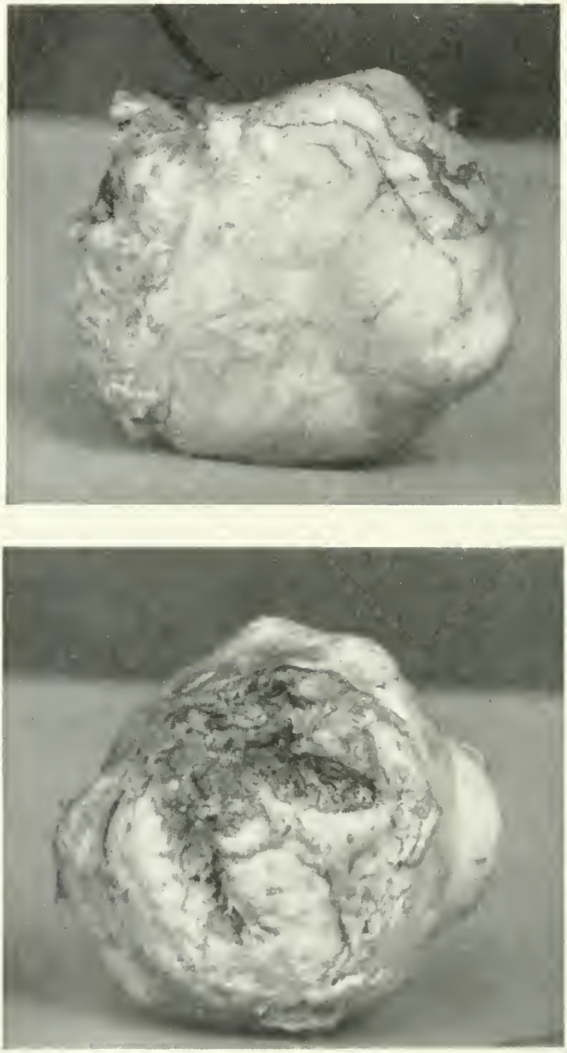


Fig. 3.

Knochenlappen wurde niedergeklappt und mit Silberdrähten fixiert. Suturen. Die Pat. ertrug den Eingriff gut; klagte nur bei der Entfernung des Tumors über Krämpfe im linken Bein. Temperatursteigerung nach der Operation bis 38,7°.

Beschreibung des Tumors (Prosektor C. O. FORSELIUS).

Der Tumor (Fig. 3), formaldehydfixiert, wiegt 75 g. Er verdrängt 65 cm^3 Wasser. Sein grösster Diameter, die Höhe, ist 55 Millimeter; die Breite in einer Richtung ist 45, in der anderen 50 Millimeter. Seine Form ist knollig, oval mit flacker zerfetzter Basis. Die Oberfläche, ausser an der Basis, ist glatt, mit einer dünnen Kapsel überzogen. Die Farbe ist im fixierten Zustand gelbweiss. Die Schnittfläche hat einen schwachen Stich ins Gelbrot; sie ist teils durch faserige Bündeln in Felder eingeteilt; teils sind die Felder körnig, resp. kurzfaserig gezeichnet. An der Basis fehlt die Kapsel; die Oberfläche zeigt verstreute Blutungen und hat durch faserige, herabhängende Gewebelappen ein zerfetztes Aussehen. Die Konsistenz des fixierten Tumors ist hart elastisch. Beim Streichen über die Oberfläche gibt er ein mässiges Abschabsel. Mikroskopisch ist das Bild nicht ganz einheitlich. Der grösste Teil des Gewebes wird von grossen spulförmigen Zellen mit grossem, blasigem, spärlich gezeichnetem Kerne gebildet. Der Zellkörper ist protoplasmareich, oft sehr lang, bisweilen beinahe bandförmig wie eine Muskelzelle. Diese Zellen haben nur sehr spärliche Ausläufer von schlankerem Typus. Sie werden gewöhnlich von einem starken System plumper Bindegewebefasern getragen. Je näher man der Basis kommt, um so mehr tritt dieses Bindegewebestroma hervor; und hier weisen auch die bandförmigen Ausläufer eine gewisse Tendenz zur Färbbarkeit mit Fuchsin: in einselnen Fällen tritt diese sogar sehr stark hervor. In diesem grosszelligen Gewebe werden stellenweise Inseln von kleinzelliger Struktur angetroffen, mit kleinen, intensiv färbbaren Kernen und mit reichlichem Virrvarr von Fasern, die dünn und mit Fuchsin nicht färbbar sind. Eine deutliche perivaskuläre Anordnung kann weder in dem grosszelligen noch in dem kleinzelligen Gewebe nachgewiesen werden. Schliesslich werden in der Bindegewebekapsel, speziell im basalen Teil des Tumors, spärliche Psammomkörner, und etwas reichlicher Bilder von in der Entwicklung gegen den Psammomtypus begriffene Endothelrohre angetroffen. Die Kapsel erweist sich mikroskopisch nicht so scharf wie makroskopisch abgegrenzt; sie ist durch einwachsende Zellmassen in zerstreute Bindegewebsbündel zerspaltet; die Geschwulstmasse durchwächst sie bis zur Nähe der Oberfläche. Die basale Fläche weist keine mikroskopisch klare Grenze auf. Abschabsel von der Schnittfläche des Tumors weist einselne, typische, sternförmige Gliazellen auf; die grosse Masse von Zellen aber haben eine ausgeprägt langgestreckte Form, ohne reichlichere Ausläufer, bald an Milzendothelzellen erinnernd, bald der Form der Muskelzellen sich nähernd. *Diagnose: Spulzellsarkom* mit eingeschlossenen Resten des primären Gliagewebes.

Tagesnotize $^{25}/_{7}$. Das Befinden der Pat. nach der Operation gut. Temperatur 38° heute morgen. Puls gut. Die Paresen des linken Armes und Beines haben zugenommen. Die Pat. kann die Finger minimal bewegen, nicht aber die Hand ballen. Sie kann nur mit Schwierigkeit den Arm heben; sie kann fortdauernd die Zehen und den Fuss der linken Seite nicht bewegen. Das linke Bein ist stark hypertonisch, ausgestreckt. Die Knie- und Fersenphänomene sind normal auf der rechten, lebhafter auf der linken Seite. Bei Kneifen über dem Rist, Dorsalflexion der grossen Zehe am linken Bein. Fusszittern auf der linken Seite. BABINSKI neg. auf beiden Seiten. GORDON und OPPENHEIM beiderseits neg. Die Pupillen sind gleich gross; die Reaktion normal. Die Augenbewegungen normal; keine Diplopie, kein Nystagmus. Die VII-Parese links heute nicht sehr auffällig.

$^{27}/_{7}$. BABINSKI pos. auf der linken, neg. auf der rechten Seite. Völlige Paralyse des linken Armes. Pat. kann heute das linke Bein beugen, was sie vorher nicht vermocht hat. Die Rigidität dieses Beines ist nicht so stark wie früher. $^{29}/_{7}={}^{27}/_{7}$.

$^{3}/_{8}$. Die Pat. kann heute ein wenig den linken Fuss bewegen, nicht aber die Zehen dieses Beines. Der linke Arm ist paralytisch. Die Hypoästhesie für Berührung wie vorher; die Hypoalgesie der linken Körperhälfte aber ist verschwunden. Das Allgemeinbefinden ist gut.

$^{8}/_{8}$. Die Pat. befindet sich subjektiv wohl; nur ein wenig Kopfschmerz in der letzten Nacht. Die Kraft des linken Armes ist grösser. Keine sichere Hypoästhesie für Schmerz oder Berührung. BABINSKI beiderseits neg. Kein Fuss- oder Patellarklonus. Seit gestern kann die Pat. den linken Arm bewegen. Heute ergibt sich bei der Untersuchung, dass die Kraft im Schultergelenk am grössten ist, indem Pat. in diesem Gelenk auch mit Überwindung eines geringen Widerstandes bewegen kann. Im Ellbogengelenk aber kann sie Bewegungen nur unter den günstigsten Bedingungen ausführen. Paralyse des Handgelenkes und der Fingergelenke. Eine Weile, ehe sie zum ersten Mal wieder den linken Arm bewegen konnte, fühlte sie eine eisige Empfindung in der ganzen linken Körperhälfte, die seit der Operation »wie tod ist».

$^{16}/_{8}$. Die Kraft des linken Beines nimmt stetig zu. Pat. kann mit Hilfe gehen. Die kraft des linken Schulter- und Ellbogengelenkes ist ebenso besser. Pat. kann heute die drei radialen Finger der linken Hand ein wenig bewegen; nicht aber das Handgelenk. Die Triceps-, Radius- und Ulnareflexe sind links lebhafter als rechts. Kein Fusszittern oder Patellarklonus. BABINSKI auf beiden Seiten neg. Keine sichere Hypoästhesie der linken Körperhälfte. Pat. kann mit der linken Hand Holz von Eisen oder Gummi nicht unterscheiden, auch die Länge von Gegenständen nicht schätzen.

$^{24}/_{8}$. Die Kraft des linken Beines wie am $^{16}/_{8}$. Die Kraft des linken Armes dagegen hat deutlich zugenommen. Die Pat. kann heute die Finger der linken Hand beugen, sie aber nicht strecken, opponieren, ab- oder adducieren. Das linke Handgelenk kann sie minimal bewegen. Mehr Kraft in der Beugung und Streckung des linken Ellbogengelenkes und in allen Bewegungen des linken Schultergelenkes. *Deutliche Atrophie des ganzen linken Armes, am meisten aber in den Mm. Interossei, Thenar und Hypothenar, in der ulnaren Hälfte der Unterarmmuskeln und in den Beugemuskeln des Unterarmes.* Keine Atrophie des linken Beines.

Sensibilität: Der Berührungs-, Schmerz-, Wärme- und Kältesinn überall normal; der Pat. scheint dies eigentümlich, weil sie die ganze linke Körperhälfte wie eingeschlafen fühlt. Der Bewegungssinn der Gelenke des linken Armes ist stark herabgesetzt; erst nach grösserem Ausschlag als 45°—60° kann die Pat. die Bewegungsrichtung bestimmen. Stereognosie: Was die betrifft, so kann sie z. B. sagen, dass ein Gegenstand, z. B. ein Messer ein Eisenstück ist, »weil es sich kalt anfühlt»; wird das Messer aber gewärmt, kann die Pat. das Material nicht entscheiden. Die Pupillenreflexe normal. Die Triceps-, Radius- und Ulnareflexe wie vorher. Keine spastischen Reflexe. Deutliche, aber nicht auffallend starke Rigidität des linken Armes und Beines. Unbedeutende Parese der. Nn. VII, X, XI und XII der linken Seite. Im Harn kein Albumen. Sediment = 0.

31/8. Die Pat. kann ohne Hilfe gehen, besser als vor der Operation. Sie geht »hemiplegisch», indem sie den linken Fuss schleppt und die linke Fusspitze »auswärts» bewegt. Der Schmerz- und Berührungssinn wie am 24/8; der Bewegungssinn ein wenig gebessert. Die Kraft wie früher; sie kann jedoch heute die Finger der linken Hand strecken. Die Reflexe wie am 24/8. Seit der Operation kein Anfall; keine Blasenstörungen. Die letzte Woche kein Kopfweh. Systolischer Blutdruck 150 mm. Hg. Augenhintergrund beiderseits normal. Die Pat. fühlt stets Kälte in Fuss und Hand der linken Seite.

11/9. Blutdruck 160 mm. Hg. Albumen in Spuren und einzelne Eiterkörperchen ohne Zylinder im Harn.

5/10. Blutdruck 150 mm. Hg.

12/10. Die Pat. war bis zum 26/9 gesund und stark und die Paresen in Rückbildung. An diesem Tag bekam sie aber einen Schüttelfrost von drei Anfällen mit Zuckungen im linken Bein, davon der eine mit Zuckungen auch in den linksseitigen Bauchmuskeln, gefolgt. Bei den Anfällen keine Zuckungen des linken Armes oder der linken Gesichtshälfte. Keine Blasenstörungen nachher. Seit diesem Tag täglich Kopfschmerzen in der rechten Scheitelhälfte über dem Operationsgebiet und Übelkeit, aber kein Erbrechen. Die Pat. hat seitdem das Bett gehütet. Die Temperatur hat sich zwischen 39°—37,7° abends und 38°—37° morgens gehalten. Der Kopfschmerz stellt sich immer nachmittags ein, bisweilen auch in der Nacht. Sie behauptet, dass während dieser Tage die Kraft des linken Armes abgenommen hat, die des linken Beines aber stationär geblieben ist. Bei der Untersuchung wird folgendes beobachtet: *Herz:* Ictus ist hebend, erreicht die linke, unreponierte Mamillarlinie. Die rechte Grenze liegt am rechten Sternalrand; die linke Grenze drei cm. links von der linken, unreponierten Mamillarlinie. A_2 aczentuiert.

Der systolische Blutdruck 150 mm. *Nervensystem:* Sehschärfe 0,3 rechts, Fingerzählen links auf $2^1/_2$ Meter. Die linke Papille wie früher; *rechte Papille:* verschwommene Grenze; die Venen sind erweitert und beugen sich über den undeutlichen Rand; die Papille ein wenig erhoben. Die linke Pupille ist ein wenig weiter als die rechte. Die Reaktion beiderseits normal. Die Augenbewegungen in allen Richtungen in normalem Ausmass möglich, mit Ausnahme der Konvergenz, wobei das rechte Auge nicht folgt, sondern in der Mittelstellung bleibt. Kein Nystagmus, keine Diplopie. Bei Anstrengung der Augen z. B. bei dem Konvergenzversuch äussert die Pat.: »es tut in der rechten Schläfe weh». Deutliche Parese des unteren Zweiges des linken N. VII; geringe Parese der Augenschliesser derselben Seite. N. VIII. vom Spezialarzt NILS WITT untersucht: *Flüstersprache 1 Meter auf beiden Ohren (Neuritis der Nn. Acustici).* Parese des Gaumenhebers und der Schulterheber links. Die Zunge weicht nach links ab. Paralyse der Finger und des Handgelenks links; minimale Bewegungsfähigkeit im linken Ellbogengelenk; ein wenig stärkere in den Bewegungen des linken Schultergelenkes. Die Bauchmuskeln normal. *Auffallende Atrophie der Mm. Thenar, Interossei und Hypothenar der linken Seite.* Sie kann die Zehen und das Fussgelenk links mit Mühe bewegen. Starke Parese der Beugmuskeln links, der Ab- und Adduktoren der linken Hüfte. Die Streckbewegungen kräftiger; doch alle ein wenig paretisch. Die oberflächliche Sensibilität normal. Der Bewegungssinn in allen Gelenken des linken Armes und in der grossen Zehe links stark herabgesetzt. *Die Reflexe:* Triceps-, Radius- und Ulnareflexe sind links lebhafter als rechts: *Bauchdeckenreflexe:* die epigastrale pos. (Kontraktion des rechten, nicht des linken Rectus), der linke obere und mittlere fehlen, die übrigen sind vorhanden. Patellar- und Fersenphänomen beiderseits pos. BABINSKI, OPPENHEIM und GORDON links +; rechts neg. Betreffs ihres geistigen Vermögens ist es zweifellos, dass sie während der letzten Wochen stumpfer geworden ist. *Blut:* w. B. 11,000 pro mm^3. *Im Harn:* Albumen in Spuren. Im Sediment einzelne Eiterkörperchen. Keine Zylinder. Die Harnmenge hat in den letzten Tagen zwischen 0,6—0,8 Liter gewechselt.

$^{15}/_{10}$. Die Pat. verweigert erneute Operation. Sie verlässt heute das Krankenhaus.

Zusammenfassung des Falles. Es handelt sich um eine 54-jährige Frau ohne tuberkulöse Belastung und soweit bekannt ohne luetische Ansteckung. Ihre gegenwärtige Krankheit begann vor 6 Jahren mit einzelnen Zuckungen im linken Hüft- und Kniegelenk und mit Parese dieses Beines, zuerst im Fuss und und in den Zehen. Seit 5 Jahren Anfälle vom Typus JACKSON, in den linken Bauchmuskeln und in den entsprechenden Muskeln des Rückens (der Höhe betreffs) beginnend, um danach distalwärts auf das linke Bein und längs des Rückgrates auf den linken

Arm überzugreifen. Zuletzt Zuckungen in den Halsmuskeln und bisweilen in der mimischen Gesichtsmuskulatur der linken Seite und in der Zunge, welche nach links gezogen wurde; auch rasch vorübergehende Schwierigkeit zu schlucken. Nach den Anfällen anfangs transitorische, während der letzten Jahre aber bleibende Paresen der linken Körperhälfte. Die Paresen hatten seitdem die Tendenz stärker zu werden. Pat. beobachtete die Paresen zuerst im linken Bein, dann in der Gesichtsmuskulatur, in der Zunge und am weichen Gaumen, zuletzt im linken Arm, wo die Paresen immer proximal mehr ausgesprochen waren. In den Rumpfmuskeln hat sie keine sicheren Paresen beobachtet. Ausserdem wurde sie am Tage nach dem Anfall von häufigem unwiderstehlichem Harndrang c:a jede 5 Minute, unmittelbar im Anschluss an den Anfall beginnend, belästigt. Von sensiblen Symptomen hat sie ausser Reissen im ganzen Körper, am meisten im Kreuz und längs der Wirbel, die Empfindung von Kaltwasserrinnen im linken Arm und Bein und um das Rückengrat gehabt. Auch Kälteparästhesien in der Uvula, am meisten nach den Anfällen. In den 5 letzten Jahren täglich Kopfschmerzen, mitten am Scheitel lokalisiert. Das Sehvermögen hat allmählich abgenommen, sowohl beim Sehen in die Ferne, wie in der Nähe. Ebenso seit 5 Jahren akustische Reizerscheinungen, am stärksten während der Kopfschmerzen. — Objektiv bot die Pat. folgende Symptome: Perkussionsschmerz über einem begrenzten Bereich der rechten Schädelhälfte, dessen vordere Grenze zwischen 5—10 cm. vom vorderen Haaransatz wechselte und dessen mediale Grenze 1—4 cm. von der Mittellinie lag. Sehschärfe 0,5 auf beiden Augen. Augenhintergrund: Keine Stauungspapille. Parese des unteren Zweiges des linken N. VII. Linkseitige Akustikusneuritis. Parese der linken Nn. X, XI und XII. Parese des linken Armes proximal zunehmend, so dass die Kraft im Händedruck und in der Beugung des Handgelenkes am grössten war; nicht so stark in der Dorsalflexion des Handgelenkes, in der Abduktion der Finger und Opposition des Daumens. Von da proximalwärts abnehmende Kraft, so dass die Kraft in den Bewegungen des linken Ellbogengelenkes geringer war als in den distalen Gelenken, aber stärker als in den Bewegungen des Schultergelenkes. DYLEFF in den linken Ellbogenbeugern pos. Paralyse der Zehen und des Fusses und starke Parese der Verkürzer des linken Beines. Starke Rigidität im linken Arm und Bein. Hypoästhesie für alle Qualitäten in der linken Körperhälfte, von C II und abwärts. Der sensible Teil des N. V. normal. Der Bewegungssinn im linken Arm und Bein stark herabgesetzt. Unvermögen mit der linken Hand Gegenstände zu erkennen. Die Sehnen- und Periostreflexe sind links lebhafter als rechts. BABINSKI, OPPENHEIM und GORDON am linken Bein pos., am rechten neg. Keine Cerebellarsymptome. Von Symptomen seitens der übrigen Organe wies die Pat. erhöhten Blutdruck auf, zwischen 150--200 mm. Hg wechselnd, und transitorisch Albumen im Harn, nebst einzelnen roten und weissen Blutkörperchen und körnigen Zylindern im Sediment. Diese letzten Befunde wurden von mir als zusammenhörend angesehen und als Ausdruck einer benignen Nierensklerose gedeutet. Wegen ihrer Nierenerkrankung wurde keine antiluetische Behandlung begonnen. Da die Pat. während der 6 Wochen langen Observation unter hygienisch-diätetischer Behandlung keine Zeichen zur Verbesserung aufwies, wurde teils daraufhin, teils auch infolge obenerwähnter Gründe die Differentialdiagnose zwischen benigner Nierensklerose mit chronischer Pseudourämie und benigner Sklerose + Tumor cerebri so entschieden, dass die letztgenannte Kombination als das wahrscheinlichste anzusehen sei. Diese Diagnose erwies sich auch bei der Operation (23/7) als richtig, indem in der rechten, hinteren Zentralwindung ein hühnereigrosser Tumor gefunden und entfernt wurde. Nach der Operation tendierten im Ganzen die Symptome zur Rückbildung, indem die Kraft sowohl im Arm wie im linken Bein allmählich zunahm, so dass die Pat. am 16/8 mit geringer Stütze aufrecht gehen konnte. Weiter gingen die oberflächlichen Sensibilitätsstörungen völlig zurück, während die tiefe Sensibilität nur geringe Verbesserung aufwies. Die Rigidität des linken Armes und Beines wie die spastischen Reflexe verschwanden c:a 2 Wochen nach der Operation. Kein Kopfweh und kein Anfall. Ein bemerkenswertes Symptom kam nach der Operation hinzu: Es war nämlich offenbar, dass sich nach der Operation eine begrenzte Atrophie der kleinen Handmuskeln links entwickelte. Die Pat. fühlte sich gesund und wohlauf und erfreute sich ihrer zunehmenden Gesundheit bis zum 26/9. An diesem Tag stellte sich eine Verschlechterung und ein Wendepunkt in ihrem Allgemeinbefinden ein. Es begann mit einem Schüttelfrost und drei Anfällen von Zuckungen im linken Bein und seitdem hat die Pat. tägliche Kopfschmerzen über dem Operationsgebiet gehabt. Auch hatte ihr Geistesvermögen sichtlich gelitten, sie war stumpfsinniger geworden. Objektiv war das Krankheitsbild durch folgenden

Befund charakterisiert: Fieber von mässigem Grad; Leukocytenzahl 11,000 pro mm³; verminderte Sehschärfe auf beiden Augen; beginnende Stauungspapille am rechten Auge; hinzu kam Akustikusneuritis rechts. Ausserdem hatten die Paresen in der linken Körperhälfte wieder deutlich zugenommen, wozu sich auch Parese der Augenmuskeln rechts gesellt hatte. Die obenerwähnte Atrophie der kleinen Handmuskeln links hatte sich noch mehr markiert. Die spastischen Reflexe des linken Beines waren wieder aufgetreten. Druckempfindlichkeit über dem Operationsgebiet.

Es konnte nun als wahrscheinlich angesehen werden, dass sich ein Abscessus cerebri im Operationsgebiet entwickelt hatte. Der Ausgangspunkt desselben war mutmasslich eine Supuration am hinteren Wunderand. der erst mehrere Wochen nach der Operation ausheilte. Die Pat. wies den Vorschlag, sich einer erneuten Operation zu unterziehen, zurück.

Wenn wir nun zur Diskussion der interessanten Symptome vom Nervensystem und der damit zusammenhängenden neurologischen Probleme übergehen, wären zunächst einige Worte über die Motilitätsstörungen der Pat. zu sagen. Bei der Analyse derselben war vor allem der *eigentümliche Paresetypus des linken Armes* auffallend. Am kräftigsten war nämlich der Händedruck und die Volarflexion des Handgelenkes, weniger kräftig die Dorsalflexion des Handgelenkes, die Abduktion der Finger und Opposition des Daumens. Von dort zunehmende Parese. Die Bewegungen des Ellbogengelenkes (Streckung schwächer als Beugung) und noch ausgesprochener die des Schultergelenkes paretisch. Daselbst waren die Nachhintenstrecker, Aussenrotatoren, Ab- und Adduktoren am schwächsten, während die übrigen Bewegungen noch etwas kräftiger ausgeführt wurden. Dieser Paresetypus, der proximale Typus der brachialen Monoplegie, ist speziell Gegenstand eingehenderer Untersuchungen von zwei schwedischen Forschern, BERGMARK und SÖDERBERGH gewesen. Der erste, der die Aufmerksamkeit auf denselben lenkte, war BERGMARK[3] in seiner Doktordissertation (1908), wo er sein Vorkommen und seine theoretische Bedeutung verteidigte. Bis dahin war der kategorische Satz BONHOEFFERS[4] unwiderlegt geblieben: »Eine kortikale monoplegische Störung im Armgebiet derart, dass sie etwa mehr den Schultergürtel oder die Bewegungen im

Ellbogengelenk beträffen und die Hand frei liessen, wird nie angetroffen.» Im Widerspruch zu dieser Regel legte nun Bergmark neun Fälle vor, davon drei eigene, alle mit proximaler Armlähmung bei kortikaler Läsion. Demzufolge stellte er fest, »dass man aus klinischem Gesichtspunkt von einer Lokalisation im Sinne Munk's, der einzelnen Subzentra des Armes und Handes sprechen kann». Ein Herd im Armzentrum musste sonach nicht notwendig die Funktion der Hand am stärksten schädigen, sondern kann entweder das Schulter- oder das Ellbogengelenk stärker befallen. Auf die nahe liegende Frage, warum dieser Paresetypus so selten beobachtet worden war, gab der Verfasser die folgende Erklärung. Die meisten Läsionen kortikalen Ursprungs sind vaskulär bedingt. Nun weiss man (Bevoor[5]), dass das Zentrum des Schultergelenkes und, wenn auch nicht in so hohem Grad, auch das Zentrum des Ellbogengelenkes hinsichtlich der kollateralen Blutzufuhr günstiger gelegen sind, indem das Zentrum des Schultergelenkes eben am Grenzgebiet zwischen der Arteria cerebri media und Arteria cerebri anterior liegt. Das Zentrum der Hand dagegen wird nur aus der Arteria cerebri media mit Blut versorgt. Um andere Fälle von vaskulären Läsionen mit distaler Armparese zu erklären, wo dieses einfache Argument kaum als hinreichend angesehen werden kann, wie z. B. in einem Fall mit brachiocruraler Monoplegie mit der Lähmung im Bein am stärksten ausgesprochen, wo beide Extremitäten aber den distalen Paresetypus aufweisen, führte er folgende Hypothese Fischers an (zit. nach Bergmark). »Wie in der Tierreihe die motorischen Funktionen mit höheren Stufen immer mehr vom Grosshirn abhängig werden, so sind auch beim Menschen die am höchsten entwickelten Funktionen z. B. die assoziierten Bewegungen der Hand, am meisten von der Grosshirnrinde abhängig, und die Aussichten auf eine Restitution sind dann schlechter für die feineren, die assoziierten Bewegungen als für die gröberen Funktionen nach einer auch nur partiellen Rindenläsion.»

Später hat Bergmark[6, 7] noch zwei und Söderbergh[8, 9] vier Fälle mit diesem Paresetypus beschrieben, wobei sie in ihren Publikationen das theoretische Interesse desselben im Gegensatz zur Lehre Bonhoeffers geltend machen und beide auf seine praktische Bedeutung eingehen. So lenkt Söderbergh die Aufmerksamkeit unter Hinweis auf einen seiner Fälle, auf die Bedeutung desselben bei der Differentialdiagnose zwischen spinaler Hemiplegie und kortikaler, brachiocruraler Monoplegie. BERGMARK seinerseits weist auf das häufige Vorkommen vom Tumor gegenüber den vaskulären Läsionen als Ursache dieses Paresetypus, was aus den oben erwähnten Gründen leicht begreiflich ist. Von 12 autoptisch verifizierten Fällen (p. mortem oder in vivo) waren 10 Tumoren und von allen bis 1914 publizierten 18 Fällen waren 11 Tumoren, 5 vaskuläre Läsionen und zwei Traumen. Seither ist dieser Paresetypus erst wieder in diesem Jahre (1920) Gegenstand erneuter Diskussion geworden. KNAPP[10] hat nämlich die Frage zur erneuten Behandlung aufgenommen und die Statistik um zwei Fälle vermehrt; eine Encephalomalacie und einen Fall, der diesen Paresetypus nach Punktion einer apoplektischen Cyste aufwies, während er vorher den distalen Typus aufgewiesen hatte. Zusammenfassend kann man hinsichtlich der Art und Lokalisation der betreffenden Schädigungen folgendes sagen. Von 21 Fällen (meinen mitgerechnet) sind 12 Tumoren, 7 vaskuläre Läsionen und zwei Traumen. Von allen Fällen mit Autopsie (p. mortem oder in vivo) wurde die Schädigung an oder in der Rinde der vorderen Zentralwindung gefunden mit Ausnahme vom zweiten Fall KNAPP's, einem Fall SÖDERBERGH's und meinem Falle, in welchen die Läsion subkortikal lag. Betreffs des Falles KNAPP's, ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Eingriffe (zwei Punktionen) die Ursache einer Schädigung der Zentra der proximalen Gelenke waren. Im übrigen sei hinsichtlich der genaueren Lokalisation der Schädigungen und der Symptomatologie der einzelnen Fälle auf die betreffenden Publikationen hingewiesen. Ziemlich klar ist also, bei welchen Fällen die proximale Armparese zu erwarten ist. Die Läsion wird in der Nähe der Rinde der vorderen Zentralwindung (das Subkortex muss in allen Fällen auch als geschädigt angesehen werden) so gelegen sein, dass ihre Wirkung auf die geschädigten Foci z. B. das Schulterzentrum so kräftig ist, dass die entsprechenden Muskeln weit schwerer beeinträchtigt werden, als die der distalen Gelenke. Infolgedessen ist es auch klar, dass diese Schädigungen von begrenzter Ausbreitung sein müssen, was ja auch mehr bei Tumor als bei vaskulären Läsionen gilt. Am grössten ist wohl die Wahrscheinlichkeit einer begrenzten Läsion bei gewissen Traumen, mamentlich Schussverletzungen und während des letzten Weltkrieges sind auch solche beobachtet worden. Eine Zusammenfassung der diesbezüglichen Erfahrungen findet man in einer vor kurzem erschienenen Abhandlung von K. GOLD-

STEIN u. FRIEDA REICHMANN[11] aus welcher ich folgende Fälle zitiere: isolierte Lähmung des Handgelenkes bei Freisein der Finger, isolierte Schulterlähmung (HIGIER); gemeinsame isolierte Lähmung des Schulters und Ellbogengelenkes (KLEIST); Lähmung von Schulterblatt und Oberarm bei Freisein der distalen Abschnitte (FOERSTER); gemeinsame Lähmung der Schulter und Hüfte (FOERSTER). Also fünf neue Fälle von Traumen (Schussverletzungen), die diesen Paresetypus aufweisen.

Die Kriegsstatistik weist sonach ein Resultat auf, das zugunsten derjenigen Autoren (BERGMARK u. SÖDERBERGH) spricht, welche den proximalen Typus der Armparese verteidigt haben.

In diesem Zusammenhang könnte es von Interesse sein etwas auf die *Symptome von den Bauchmuskeln*, welche die Pat. darbot, einzugehen. Die Pat. beschrieb nämlich ihre Anfälle, von welchen ich leider keinen gesehen habe, derart, dass sie immer mit Zuckungen in der linken Hälfte der Bauchwand in der Höhe des Nabels, derart, dass dieser nach links gezogen wurde, und in den entsprechenden Muskeln betreffs ihrer Höhe des Rückens begannen, um sich danach nach unten zu verbreiten. Bei der Untersuchung wurden zwar keine Paresen der Bauchmuskeln der linken Seite beobachtet. Die Zuckungen der Bauchmuskeln bei der Pat. müssen jedoch als ein Teilphänomen ihres JACKSON-Anfalles angesehen werden. Ihr Zustandekommen würde dann von der Einwirkung des Tumors auf ein hypothetisches, kortikales Zentrum für die erwähnten Bauch-(und Rücken-)muskeln abhängig sein. Frägt man, was von einem solchen Zentrum bekannt sei, so findet man in den gebräuchlichen Lehrbüchern und auch in der neuesten mir zugänglichen Fachliteratur über diese Frage nichts. Nur die Lokalisation des Zentrums der Rumpfmuskeln (also einschliesslich Bauch- und Rückenmuskeln) wird dort abgehandelt und auch über diese Frage ist noch keine Einigkeit erreicht. In meinem Fall lag der Tumor jedenfalls so, dass seine Wirkung auf dieses eventuelle Zentrum nicht als unwahrscheinlich anzusehen ist, wenn dieses in der Nähe des oberen Teiles der hinteren und vorderen Zentralwindung liegen würde, z. B. zwischen Arm- und Beinzentrum, was ja auch am wahrscheinlichsten ist. Offen bleibt somit die Frage, ob das Rumpfmuskelzentrum in der Rinde wie das kortikale Armzentrum auch klinisch in niedere Subzentra eingeteilt ist, so dass wie in meinem Fall während der JACKSON'schen Anfälle das Bauchmuskelzentrum allein, oder richtiger das Zentrum der Bauch- und Rückenmuskeln in der Höhe des Nabels ergriffen sein kann, ohne Teilnahme der anderen Rumpfmuskelzentra.

Betreffs der Bauchmuskelsymptome wäre noch eine Eigentümlichkeit zu bemerken; das ist die Einseitigkeit des Krampfes, was für die einseitige Innervation der Bauchmuskeln sprechen würde. Dies widerspricht aber gerade den Angaben, die sich darüber in den Lehrbüchern finden (sehe OPPENHEIM:[12] Lehrbuch der Nervenkrankheiten, S. 893. Aufl. VI). Nach diesen werden die Muskeln, welche in der Norm bilateral bewegt werden, auch bilateral innerviert. In der Literatur wird bezüglich der ein- oder doppelseitigen Innervation der Bauchmuskeln nur ein Fall von SICARD mit einseitiger Bauchmuskelparese bei residuärer Hemiplegie erwähnt. Vergebens sucht man nach einer auf breitere Basis gestellten Untersuchung über die kortikale Innervation der Bauchmuskeln. Weitere Untersuchungen über diese Frage sind demnach wünschenswert.

Noch ein Motilitätssymptom, nämlich die nach der Operation sich entwickelnden, *lokalisierten Muskelatrophien des linken Armes* verdient eine Besprechung. Bei der Aufnahme wies die Pat. nur eine diffuse Atrophie des ganzen linken Armes auf. Am 24/8, ein Monat nach der Operation, wurde aber folgendes notiert: Deutliche Atrophie der Muskeln des linken Armes, am meisten jedoch an den Mm. Interossei, Thenar und Hypothenar, an der ulnaren Gruppe der Unterarmmuskeln und Beugemuskeln des Unterarmes. Am 12/10 wurde, auffallende Atrophie von Thenar, Hypothenar und Interosséen der linken Seite, notiert. Also, eine Pat. mit an der rechten, hinteren Zentralwindung lokalisiertem Tumor cerebri weist vor der Operation u. a. eine diffuse Reduktion der Muskeln des linken Armes auf. Ein Monat nach der Operation und noch deutlicher c:a 1 1/2 Monate später hat sich, während der Entwicklung eines Abszesses im Operationsgebiet in der Rinde, eine isolierte Atrophie der kleinen Handmuskeln links entwickelt. Dies ist bemerkenswert in Anbetracht der allgemein anerkannten Kenntnis von der Physiologie der einzelnen Neuronen. Wie soll nun dies erklärt werden? Zuerst ist festzustellen, dass diese Atrophie von einem erfahrenen Neurologen verifiziert ist, der sie als unzweifelhaft vorhanden bestätigte. Zwar wurde vor der Operation die Degenerationsreaktion vermisst; nach der Operation wurde darauf nicht untersucht. Diesem Umstand kann man jedoch keine grosse Bedeutung beimessen, wenn man bedenkt, dass die elektrischen Reaktionen auch bei

Wurzelläsionen vollständig intakt sein können. Die begrenzte Atrophie meines Falles behält also ihren Wert. Mit grosser Wahrscheinlichkeit kann weiter ausgeschlossen werden, dass die Pat. an einer mit dem Tumor cerebri gleichzeitig bestehenden Affektion (z. B. multiple Tumoren) im untersten Cervikal- oder obersten Dorsalmark litt, deren Segmente die kleinen Handmuskeln innervieren. Jedenfalls konnten alle übrigen Symptome der Pat. seitens des Nervensystems in Zusammenhang mit dem Tumor cerebri gebracht werden. Die Frage lautet dann: wie kann ein Tumor in der erwähnten Region isolierte Handmuskelatrophien geben? In der französischen Literatur (P. MARIE,[13] La Pratique neurologique, Paris 1911, S. 715) werden isolierte Atrophien z. B. der kleinen Handmuskeln bei cerebraler Affektion erwähnt. In der deutschen Literatur (OPPENHEIMS Lehrbuch 1913, S. 898) wird zwar betreffs der Muskelatrophien bei kortikaler Läsion, von einzelnen Fällen mit bedeutenden und früh einsetzenden Atrophien gesprochen, welche nicht auf Inaktivität zurückgeführt werden konnten und welche mehr oder minder starke Herabsetzung der elektrischen Reizbarkeit aufwiesen; es handelt sich jedoch nicht ausdrücklich um begrenzte Atrophien. OPPENHEIM sah Atrophien oft im Anschluss an eine Operation in der motorischen Region sich entwickeln. Betreffs der Erklärungen der dort zitierten Autoren zu diesen Atrophien verweise ich auf die genannte Literaturstelle; zur Erklärung der isolierten Atrophien in meinem Fall geben sie jedoch keine genügende Erläuterung. An einer anderen Stelle desselben Lehrbuches (S. 79), wo die Physiologie der Neuronen besprochen wird, referiert der Verf. die folgende Ansicht einiger Autoren: Für die Funktion der trophischen Zentra im Vorderhorn reicht es nicht aus, dass sie intakt oder dass ihre Verbindungen mit den Muskeln unverzehrt sind, sondern es müssen ihnen auch Impulse teils von der Peripherie und teils von höheren Zentren zuströmen, damit sie ihre Aufgaben erfülllen können. Hiermit wird auch Beeinflussung der Trophik der Muskeln z. B. durch Cortex cerebri anerkannt. Im Einklang mit der obenerwähnten Hypothese FISCHERS, kann man sich dann wohl denken, dass die Atrophien in meinem Fall folgendermassen entstanden sind. Vor der Operation, da die Zentra der Schulter- und Ellbogengelenke stärker als das Hand-Fingermuskelzentrum betroffen waren (proximale Armlähmung), war es ja nicht erstaunlich, dass keine isolierten Handmuskelatrophien zu finden waren. Da aber zum Teil vielleicht durch den Eingriff und weiter noch durch die Entwicklung eines Abszesses das vulnerablere Handmuskelzentrum mehr als das Schulter- und Ellbogenzentrum lädiert wurde, was sich klinisch durch das Auftreten des distalen Typus der Armparese kundgab, kann es nicht verwundern, dass begrenzte Atrophien der kleinen Handmuskeln auftraten. Beiläufig will ich nur bemerken, dass bei Kompression des obersten Teiles des Halsmarkes auch Atrophien der kleinen Handmuskeln beobachtet sind (OPPENHEIM[14], SÖDERBERGH[15]).

Betreffend die *Sensibiltätstörungen*, wies die Pat. solche von bei kortikalen Läsionen gewöhnlichem Typus auf, weshalb ich auf diese nicht näher eingehe, sondern nur auf die Untersuchungsresultate verweise, die in der Krankengeschichte angegeben sind.

Die reichhaltige Symptomatologie des Falles enthält noch ein Symptom, das zur Diskussion einer naheliegenden Frage anregt. Das sind *die Blasenstörungen* der Pat. Sie äusserten sich durch heftigen Harndrang und häufige Miktionen, die unmittelbar nach den JACKSON'schen Anfällen einsetzten, um nachher den ganzen Tag zu dauern. Die Frage auf die uns das Symptom hier bringt, ist die Frage von dem kortikalen Blasenzentrum.

Allgemein wird angenommen, dass sich in der Region der vorderen Zentralwindung ein Zentrum für die willkürliche Beherrschung der Blase befindet. Da aber die nähere Lokalisation desselben eben unter Diskussion ist, könnte es hier am Platze sein, die Untersuchungen früherer Autoren in Kürze und kritisch zu referieren. Die erste Zusammenstellung über cerebrale (darin inbegriffen kortikale) Blasenstörungen wurde von CZYHLARZ und MARBURG[16] im Jahre 1901 publiziert. Programmässig begrenzten sie die Untersuchungen auf alle jene, »die im Verlaufe cerebraler Affektionen auftreten, insolange dieselben ohne Störung des Bewusstseins und der Psyche einhergehen, vorausgesetzt selbstverständlich völlige Intaktheit des übrigen nervös- muskulösdrüsigen Blasenapparates». In sieben zusammengestellten Fällen mit Blasenstörungen war die pathologisch-anatomische Ursache Hirngeschwulst in drei und Hirncyste, Piavenenthromben, Hirnabszess, diffuse Meningealtuberkeln in je einem der übrigen Fälle. Da die Lokalisation des pathologischen Prozesses nur in den fünf ersten Beobachtungen näher angegeben ist, will ich nur diese hier berücksichtigen. Bei diesen Fällen lag der Tumor in zwei Fällen im mittleren Drittel der vorderen Zentralwindung; im dritten Fall lag der Tumor in der obersten Stirnwindung, im

Beginn der mittleren Stirnwindung, von wo er auf die vordere Zentralwindung, besonders auch in den zur ROLANDO'schen Furche gelegenen Partien und bis über die Mantelkante hinübergriff; die hintere Zentralwindung war abgeplattet. Die Hirncyste lag im hinteren Abschnitt des mittleren Drittels des Gyrus postcentralis, sowie des ganzen Gyrus supramarginalis und angularis; bei der Operation nach welcher sich die Blasenstörungen einstellten, wurde ein pfennigstückgrosses, c:a 3 Millimeter dickes Stückchen des unteren Teiles des Lobus parietalis superior entfernt. Bei dem Fall mit Piavenenthromben fand man frische Erweichungen am oberen Drittel beider Zentralwindungen und zwar auf die mediale Seite übergreifend, links den Präcuneus mitbetreffend. Die klinischen Symptome waren in den zwei ersten Fällen Hemiparese mit JACKSON's Epilepsie; im dritten Fall Paralyse des linken Beines, Urinretention während drei Tage, und als diese zurückgingen, kam Parese des linken Armes hinzu. Im vierten Fall gesteigerter Tonus des Armes und Beines derselben Seite und im fünften Fall Paraparese der Beine und Arme. Die Blasenstörungen waren in den vier ersten Fällen Retention, im letzten Fall wird nur von »Blasenstörungen» gesprochen. Betreffs des Mechanismus der Blasenstörungen sagen die Verf.: »Zu bemerken wäre, dass wir es wohl nur mit Ausfalls- nicht etwa mit Reizerscheinungen zu tun haben, was durch das völlige Fehlen eines Blasenspasmus wohl zur Genüge erwiesen ist.» Die Verf. schliessen weiter, dass »das Rindenfeld der Blase in der motorischen Zone sich befindet und zwar am Übergange vom Arm- zum Beinzentrum etwa in der Gegend, wo das Hüftzentrum zu suchen ist». Gegen diese Schlüsse ist wohl im Prinzip nichts einzuwenden.

Im Jahre 1918 hat KLEIST[17] das Resultat seiner Untersuchungen, »das er auf eine sehr grosse Zahl von Hirnverletzten während des Weltkrieges gegründet hat», vorgelegt. Er verlegt das Blasenzentrum in den Bereich des Beinzentrums oder in dessen nächste Nachbarschaft. Dreimal sah er unwillkürlichen Urinabgang und einmal Urinverhaltung, »nur in Begleitung doppelseitiger Fuss- bzw. Beinlähmung». Die Verletzungen lagen an oder über der Pfeilnaht, in der Gegend des oberen Endes der Zentralwindungen. Die Fälle hat er nicht näher beschrieben. Gleichzeitig hiermit hat FOERSTER[18] zwei Fälle von Blasenstörungen bei Schädelverletzungen publiziert, welche hier in Kürze referiert werden sollen.

Der erste war eine Infanteriegeschossverletzung auf der Höhe des Scheitels, wonach vollständige Lähmung beider Beine und Arme, des Kopfes und Rumpfes nebst Blasenstörungen auftraten. »Er musste lange katheterisiert werden.» Bei der Untersuchung c:a 8 Monate nach der Verletzung, während welcher Zeit sich die Armlähmung gebessert hatte, wurde Folgendes beobachtet: Spastische Parese des rechten, geringe Parese des linken Armes; eiserne Rigidität aller Muskeln. Willkürlich kann der Kranke nicht die geringste Bewegung mit den unteren Extremitäten ausführen. Blasenstörung ist nicht notiert.

Der zweite Fall mit Schrapnellverletzung auf der Höhe des Scheitels wies nachher vollständige Lähmung beider Beine und Blasenlähmung (Retention), Lähmung des linken Armes und Sprachlähmung auf. Die Arm- und Sprachlähmungen gingen zurück; die Beinlähmungen aber blieben bestehen. Bei der Untersuchung c:a 2 Jahre nach der Verletzung wurde eine ausgesprochene spastische Rigidität beider Beine gefunden. Statt der anfänglichen, vollständigen Lähmung der Blase hatte sich bei dem Kranken eine Detrusorschwäche dauernd erhalten.

Wie aus diesen beiden letzten Referaten hervorgeht, verlegt KLEIST das Blasenzentrum in die Nähe des Beinzentrums. FOERSTER dagegen hat in seiner Publikation keine Schlüsse betreffs der näheren Lokalisation desselben gezogen. Nichtsdestoweniger sagt L. R. MÜLLER[19] in seiner Abhandlung über die Blaseninnervation: »KLEIST schliesst, . . . dass ein Zentrum für die willkürliche Beherrschung der Blase auf der Scheitelhöhe im Bereich der vorderen Zentralwindung, *vielleicht* auch im Lobulus paracentralis sich befindet. Über ganz ähnliche Beobachtungen wie KLEIST verfügt FOERSTER. *Wie mir* FOERSTER *brieflich mitteilte,* sah auch er bei Schussverletzungen, welche die Höhe des Schädels trafen und das kortikale Fusszentrum in ausgiebiger Weise zerstörten, jedesmal Blasenstörungen. FOERSTER ist geneigt, den kortikalen Phocus der Blaseninnervation auf die Innenseite der Hemisphäre und dort in dem Lobulus paracentralis zu verlegen.» Danach setzt MÜLLER fort: »Nach diesen übereinstimmenden Beobachtungen von so zuverlässigen Forschern dürfen wir nicht mehr daran zweifeln, dass die Blasentätigkeit tatsächlich von der Hirnrinde und zwar vom Lobulus paracentralis aus beeinflusst werden kann.» Diesen beiden Forschern schliesst sich nun MÜLLER an und damit ist »die Schule» fertig, die das Blasenzentrum in den Lobulus paracentralis verlegt. Andererseits ist B. PFEIFER[20] mit einer Beschreibung von zwanzig Fällen von Hirnrindenverletzungen aufgetreten, von welchen sieben rechtsseitige Hemiplegie, sechs linksseitige Hemiplegie und sieben doppelseitige Lähmungen aufwiesen; alle mit Blasenstörungen. In seiner klar dargestellten und kritischen Abhandlung kommt er zum Schlusse, dass das Blasenzentrum zwischen Arm- und Beinzentrum gelegen ist und zwar aus folgenden Gründen: In den Fällen, in denen er Blasenstörungen bei halbseitiger Lähmung beobachtete, war niemals das Bein allein betroffen; vielmehr war Arm oder Schulter und Hüfte stärker betroffen, oft auch der Facialis mitbeteiligt; in einem Falle sogar allein geschädigt. In seinen Fällen doppelseitiger motorischer Störungen war immer der Arm auf einer Seite mindestens mitbetroffen. Weiter sah er keine Blasenstörungen in einem Falle von doppelseitiger, schwerer Beinlähmung ohne die geringsten Lähmungserscheinungen an den oberen Extremitäten.

Die Frage des kortikalen Blasenzentrums ist vor kurzem neuerlich von ADLER[21] in einem Aufsatz über kortikale und nervöse Blasenstörungen, wo er auch auf den Mechanismus der Blasenfunktion eingeht, aufgenommen worden. Wie es schon REHFISCH dargestellt hat, geschieht nach der Auffassung ADLERS die Entleerung der Blase so, dass erstens der Sphincter internus willkürlich erschlafft wird, und danach reflektorisch Erschlaffung des Sphincter externus und Kontraktion des Detrusors erfolgt; bei dem Anhalten des Urins ist der Mechanismus folgender: zuerst Kontraktion des Sphincter externus mit folgendem, reflektorischem Schlusse des Sphincter internus and Detrusorerschlaffung. In diesem Mechanismus sieht ADLER eine Lösung der Frage betreffs der obenerwähnten, sich widersprechenden Angaben bezüglich der Lokalisation des Blasenzentrums; nämlich einerseits der Auffassung von KLEIST, FOERSTER und L. R. MÜLLER, die nach MÜLLER das Blasenzentrum in den Lobulus paracentralis und andererseits CZYHLARZ, MARBURG und PFEIFER, die das Blasenzentrum in das Gebiet zwischen Arm- und Beinzentrum verlegen. ADLER sagt nämlich: »Beide (Autorengruppen) haben wohl recht. Es liegt das Zentrum für die Willkürfunktion des inneren Blasenschliessers im Lobulus paracentralis; das Entleerungszentrum; das für die Willkürfunktion des äusseren Blasenschliessers in der motorischen Region der vorderen Zentralwindung (Gegend des Hüftzentrums); das Zentrum für die motorische Hemmung der Urinentleerung. Mit einmal werden so eine ganze Reihe von Tatsachen besser verständlich, die früher sich zu widersprechen schienen.»

Besser verständlich! Das Entleerungszentrum im Lobulus paracentralis für die willkürliche Erschlaffung des glatten Sphincter internus und das Zentrum für die motorische Hemmung der Urinentleerung im Hüftzentrum für die willkürliche Kontraktion des quergestreiften Sphincter externus; also zwei so naheliegende und funktionell zugehörige Muskeln wie diese sollten so weit voneinander gelegene Zentra in der Hirnrinde haben. Das glaube ich nicht, und ich glaube auch nicht, dass es durch die Untersuchungen ADLERS erwiesen ist. Vielmehr kann ich mich nicht des Eindruckes erwehren, dass die Lösung der Frage von der Lokalisation des kortikalen Blasenzentrums seit den Untersuchungen von CZYHLARZ und MARBURG nicht näher gerückt worden ist. Nur PFEIFER hat wiegende Argumente für die Auffassung der letztgenannten Autoren vorgebracht.

Wie soll man endlich die Blasenstörungen meiner Pat. erklären? Die Muskelzuckungen des epileptischen Anfalles werden ja als Ausdruck einer Reizwirkung der entsprechenden kortikalen Muskelzentra angesehen. Nun traten die Reizerscheinungen von der Blase in meinem Fall unmittelbar nach den letzten Muskelzuckungen auf. Dann liegt es wohl nahe, die Blasenerscheinungen als auf einem Reizzustand des Blasenzentrums beruhend anzusehen. Also durch Reizung des Blasenzentrums sollten dann Reizerscheinungen von der Blase entstehen; umgekehrt kann man durch Lähmung des Blasenzentrums auch Lähmung der Blase (Retention) erwarten, was ja auch von CZYHLARZ und MARBURG angenommen wurde.

Schliesslich noch einige Betrachtungen über ein bemerkenswertes Symptom, das die Pat. aufwies. Sie klagte nämlich schon seit fünf Jahren über akustische Reizerscheinungen wie Tönen, Sausen und Trommeln in beiden Ohren und über allmählich abnehmendes Hörvermögen. Objektiv fand man bei der Aufnahme *linksseitige Akustikusneuritis* ohne Veränderung am Mittelohr. Keine Stauungspapille. 1 1/2 Monate nach der Operation — während der Entwicklung eines Hirnabszesses im Operationsgebiet — konnte der Spezialarzt NILS WITT folgendes feststellen: Doppelseitige Akustikusneuritis (Flüstern auf 1 Meter an beiden Ohren). Gleichzeitig fand man, dass die Sehschärfe bis 0,3 rechts und Fingerzählen auf 2 1/2 Meter links abgenommen hatte (früherer Wert 0,5 beiderseits). Weiter fand man nun unzweideutige Symptome von Stauungspapille am rechten Auge, die im Anfang nicht bestanden hatten. Dass die Akustikusneuritis in meinem Fall schwerlich als ein Lokalsymptom des Tumors resp. des Abszesses betrachtet werden kann ist wohl als sichergestellt anzusehen. Denn der Tumor oder der Abszess konnten das Gehörzentrum oder die zentralen oder peripheren Hörbahnen nicht direkt schädigen auf Grund ihrer Lage im oberen Teil der hinteren Zentralwindung. Da jedoch die subjektiven akustischen Beschwerden der Pat. von der Zeit des Einsetzens ihrer übrigen Symptome des Hirntumors datierten und da weiter keine Erkrankung vom Mittelohr vorlag, liegt es wohl nahe, dass diese Gehörschädigung auch auf eine Einwirkung des Tumors beruhen kann. Wie oben gesagt ist, kann es sich nicht um ein Lokalsymptom handeln. Dann bleibt nur die Frage, ob diese Gehörschädigung als ein Allgemeinsymptom ihres progredienten Hirnleidens angesehen werden kann; also durch den allgemeinen Druck des Tumors resp. des Abszesses verursacht. Als Analogie will ich auf die allbekannte Tatsache hinweisen, dass bei intrakraniellen Prozessen, die den Raum in der Schädelhöhle einschränken, eine Neuritis im Nervus opticus entstehen kann, infolge des erhöhten Druckes der Cerebrospinalflüssigkeit in der Optikusscheide. Von derselben Ursache hängen die Veränderungen ab, die bei Kleinhirngeschwülsten in den Hintersträngen des Rückenmarks und in den hinteren Wurzeln durch Anschwellung der periganglionären Subarachnoidalräume der Spinalganglien, auftreten. Undenkbar ist dann nicht, die Gehörabnahme in meinem Fall als auf einer Lymphstauung in den Lymphräumen des N. acusticus oder im Innerohr beruhend zu erklären. Sucht man in der Literatur, so findet man zwei Fälle beschrieben, die meinem Fall in dieser Hinsicht gleichen. Der eine Fall ist von SOUQUES[22] beschrieben.

Es handelte sich um einen 40-jährigen Mann, der anamnestisch folgendes angab. Seit drei Monaten Kopfschmerzen über der Stirn und im Hinterhaupt, Zuckungen im linken Trigeminusgebiet. Das Sehvermögen hatte sich verschlechtert. Links Ohrensausen von Anfang, später auch rechts, die schliesslich zur Taubheit führten. Objektiv wurde folgendes beobachtet: Totale Blindheit und Taubheit. Keine Veränderung am Mittelohr. Vorübergehende Attacken, die dem Labyrinthschwindel sehr ähnlich waren. Die Diagnose wurde auf einen Kleinhirn-Brückenwinkeltumor gestellt. Die Autopsie ergab jedoch einen Tumor, von der Grösse einer Mandarine im linken Frontallappen.

Souques war geneigt, dass es sich in diesem Fall um eine Labyrinthschädigung durch Steigerung des intrakraniellen Druckes handelte. Ein ähnlicher Fall ist von Ruckert[23] beschrieben.

Hier war es eine 42-jährige Witwe, die subjektiv in chronologischer Reihenfolge folgendes darbot: Kopfschmerzen, zum Teil in der Stirn, zum Teil im Hinterkopf lokalisiert, Ohrensausen, Erbrechen und Schwindel. Objektiv fand er Druckempfindlichkeit des Schädels über dem rechten Scheitelbein, Stauungspapille links (3,5 D), eine leichte Schwäche des rechten Facialis, Nystagmus und eine progrediente Abnahme der Hörfähigkeit rechts. Dazu kamen cerebellare Symptome, wie taumelnder Gang. Im weiteren Verlauf wurde die Pat. amaurotisch, und das Gehör nahm auf beiden Seiten bis zur völligen Taubheit ab. Keine Erkrankung am Mittelohr. Die Diagnose wurde auf einen Tumor der hinteren Schädelgrube gestellt. Bei der Autopsie aber wurde ein Stirntumor mit vorwiegender Beteiligung des vorderen Balkenteils gefunden. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man das peripherische Neuron des Akustikus insofern geschädigt, als die Striae acusticae sowie der Stamm des Akustikus deutlich lichter und faserarmer als in der Norm waren. Die zentralen Hörbahnen wie die Akustikuskerne waren aber intakt.

Weder in diesem noch im Falle Souque's wurden die Felsenbeine näher untersucht. Die Frage muss also offen gelassen werden (Souques und Ruckert), ob die Schädigung des peripheren Neurons durch den Druck im Labyrinth oder am Stamm einsetzte. Bemerkenswert ist, dass in diesen beiden Fällen die Symptome vom N. acusticus und vestibularis lokaldiagnostisch so hoch eingeschätzt wurden, dass in beiden Fällen die Diagnose auf einen Kleinhirn- oder Kleinhirnbrückenwinkeltumor gestellt wurde, was sich jedoch als unrichtig erwies.

Also, eine Akustikusneuritis bei einer intrakraniellen Affektion, die zur Einschränkung des Fassungsraums des Schädels tendiert, ist nicht immer als ein Lokalsymptom zu nehmen; man muss auch daran denken, ob nicht die Akustikusneuritis im speziellen Fall durch den Allgemeinen Druck in der Schädelkapsel verursacht wird — also als ein Symptom des allgemeinen Hirndruckes zu deuten ist.

Schliesslich ist es mir eine liebe Pflicht allen jenen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, meinen besten Dank auszusprechen: Dr Gotthard Söderbergh, der mir das Material überlassen hat, Dr Nils Witt und Dr Emil Jerlov, die die nötigen

Spezialuntersuchungen vorgenommen, Dr **Robert Hanson**, der die Operation und Laborator C. O. **Forselius**, der die patologische-anatomische Untersuchung des Tumors ausgeführt hat.

Zusammenfassung.

Als besonders interessante Ergebnisse des Falles will ich folgende Punkte widerhohlen:

Erstens ergibt sich, dass die lokale Druck- oder Perkussionsempfindlichkeit des Schädels als differentialdiagnostische Stütze für die Hirngeschwulst gegenüber der chronischen Pseudourämie verwendbar ist.

Der Fall spricht weiter zugunsten der Auffassung, dass das kortikale Armmuskelzentrum auch klinisch in niedrigere Subzentra eingeiteilt ist. In diesem Zusammenhang möchte ich die Frage aufwerfen, ob klinisch auch das kortikale Rumpfmuskelzentrum in Subzentra eingeteilt ist.

Eine Tatsache von grosser Tragweite sowohl von teoretischem wie praktischem Gesichtspunkt ist das in der Literatur wenig hervorgehobene Factum, dass begrenzte Atrophien (z. B. der kleinen Handmuskeln) auch bei Läsion des ersten (zentralen) motorischen Neurons auftreten können.

Zuletzt mag hervorgehoben werden, dass eine Neuritis im N. acusticus durch den allgemeinen Druck eines den Fassungsraum des Schädels einschränkenden Prozesses entstehen kann.

Literatur.

1. H. **Oppenheim**: Die Geschwülste des Gehirns. Wien 1896 S. 197. 2. F. **Volhard**: Die doppelseitigen, hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1918. 3. G. **Bergmark**: Bidrag till de cerebrala förlamningarnas Symtomatologi. Upsala 1908. 4. K. **Bonhoeffer**: Über das Verhalten der Sensibilität bei Hirnrindenläsionen; Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk. Bd 26, 1904. S. 57. 5. **Bevoor**: Brain. Bd. 30. 1907. 6. G. **Bergmark**: Review of Neurology 1907. 7. G. **Bergmark**: Zur Symptomatologie der cerebralen Lähmungen; Deutsche Zeitschrift f Nervenheilk. Bd. 51, 1914, S. 61. 8. G. **Söderbergh**: Zwei Fälle proximaler Armlähmung etz. Nord. med. Arkiv 1909. 9. G. **Söderbergh**: Über den proximalen Typus der brachiocruralen Monoplegie; Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. Bd. 49. S. 253. 10. A. **Knapp**: Die proximale, cere-

brale Armlähmung; Monatsschrift f. Psych. u. Neurologie. Bd. 47, 1920, H. 1. 11. K. GOLDSTEIN u. FRIEDA REICHMANN: Über praktische und theoretische Ergebnisse aus den Erfahrungen an Hirnschussverletzten; Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilk. Bd. 18. S. 405. 12. H. OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten; Aufl. VI. 13. P. MARIE: La Pratique neurologique. Paris 1911. 14. H. OPPENHEIM: München. mediz. Wochenschrift. 1909. N. 20—22. 15. G. SÖDERBERGH: Om atrofier i handens småmuskler vid kompression av översta cervikalmärgen. Hygiea 1916. 16. E. v. CZYHLARZ u. O. MARBURG: Jahrbücher f. Psychiatrie. Bd. 20. S. 134. 17. KLEIST: Die Hirnverletzungen in ihrer Bedeutung für die Lokalisation der Hirnfunktion; Allgemeine Zeitschrift f. Psychiatrie. Bd. 74. S. 544. 18. O. FOERSTER: Die operative Behandlung spastischer Lähmungen etc.; Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. Bd. 58. S. 151. 19. L. R. MÜLLER: Die Blaseninnervation; Deutsches Archiv. f. klin. Med. Bd. 128, H. 2. 20. B. PFEIFER: Über kortikale Blasenstörungen etc. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 46. S. 173. 21. ADLER: Über kortikale und funktionelle Blasenstörungen; Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1920. S. 72. 22. SOUQUES: Des troubles auditifs dans des Tumeurs cerebrales. Rev. neurol. 1904. P. 727. 23. A. RUCKERT: Ein Stirntumor unter dem klinischen Bild eines Tumors der hinteren Schädelgrube; Berliner klinische Wochenschrift. 1909, S. 1248.

From »Allm. och Sahlgrenska» Hospital Göteborg
(Chief: Dr. H. Köster).

Brief notes on Hypertonia and Kidney Disease.

By

Dr. ESKIL KYLIN.

During the last five years the study of kidney disease has assumed a prominent position in internal medicine. In conjunction with this study, the problem of hypertonia, its ætiology and connection with various forms of Bright's disease has acquired present-day interest. Despite all attempts, this problem has not yet found a definitive solution. Volhard, who as we know, has devoted himself zealously to the study of kidney disease, has suggested the probable existence of different forms of hypertonia and has thereby as it seems to me, pointed out the right way to the solution of the problem.

It has long been a matter of common knowledge that the rise of the arterial blood pressure occurs under several different conditions. In the first place, it is a common, and often misleading, phenomenon in the nervousness attendant on medical examination; it is found in tabetic crises; in lead colic; as the result of injections of adrenaline; in hypernephroma; in certain climacteric conditions; and finally in certain forms of Bright's disease.

Thus apparently, a rise of the arterial blood pressure for a longer or shorter period may be induced by several different causes. It is therefore of considerable interest to investigate whether discrimination between different forms of hypertonia is warranted by facts.

In theory, a rise of the blood pressure may be induced in any of the systems of blood vessels.

The blood vessels may be divided into three distinct categories, Viz. arteries, capillaries and veins.

The veins, as is generally recognized, play no important role in the rise of blood pressure, and may therefore be set aside.

The arteries have long been regarded as the only blood vessels which possess contractility and it is to them especially to their small ramifications, that the cause of the rise of blood pressure has commonly been relegated. The capillaries on the other hand, were long considered to be devoid of contractility. STRICKER, however, observed that the capillaries in the nictitating membrane of the frog, when viewed under the microscope were liable to changes in appearance, and that these changes could be induced by irritation of the nerves. ROUGET afterwards anatomically demonstrated the contractile elements and his studies were confirmed by MEYER. Finally STEINACH and KAHN proved that the capillary contraction was under the influence of the nervous system.

In 1920 the Danish scientist KROGH demonstrated the existence of a separate regulatory mechanism for the capillary system, alongside of the arterio-motor system, which had hitherto been regarded as the sole mechanism for the purpose.

As there thus exist within the vascular system two different branches each with its regulatory mechanism, one may postulate the occurrence of two different forms of hypertonia viz.,

1) *due to increased resistance in the arterial system, arterial hypertonia*,

2) *due to increased resistance in the capillary system, capillary hypertonia.*

This increased resistance may, of course, be conceived to be caused either by organic changes in the respective vascular systems, or by functional conditions.

Now, is this division of hypertonia into two distinct types warranted by modern clinical experience?

In answering this question, the following facts should be noted:

1) The Tübinger school, and especially WEISS, have shown a distinct difference in the morphology of the capillaries in the case of so-called benignant nephrosclerosis (VOLHARD), on the one hand, and so-called acute diffuse glomerulonenephritis, on the other (VOLHARD). In the former case the capillaries are elongated, in the latter they are sinuous and swollen.

2) In recent times DORNER has shown a difference in the

behaviour of the blood pressure under *the water test* in the abovementioned forms of hypertonia. Whereas in benignant nephrosclerosis as well as in healthy persons, the blood pressure, remained unaltered under the water test, as it rose in patients with acute diffuse glomerulonephritis by as much as 40, 50, or even 60 millimetres Hg.

3) VOLHARD has divided hypertonia into three distinct categories: a) in kidney disease with kidney insufficiency (malignant nephrosclerosis, and the tertiary stage of glomerulonephritis); b) in »hypertonia» with normal functioning of the kidneys (benignant nephrosclerosis), and c) in acute diffuse glomerulonephritis. The first of these three categories represents an advanced· stage of kidney disease with kidney insufficiency and exhibits somewhat complicated conditions. In the other hand, benign nephrosclerosis presents a marbid condition clinically distinct from the third form, diffuse glomerulonephritis. Benign nephrosclerosis, in many cases at any rate, does not exhibit clinically speaking any sign of injury to the kidney: albumen is absent from the urine, the functioning of the kidney is normal, and there is no increase in the residual nitrogen of the blood. Diffuse glomerulitis is an acute disease accompanied by albumen and blood in the urine, and frequently by diminished functional activity of the kidney, as well as by an increase in the residual nitrogen of the blood.

4) From the point of view of morbid anatomy, there is a distinct difference between benignant nephrosclerosis and diffuse glomerulitis. Whereas the disturbances in the latter more are in the glomeruli, in the former they are localised to the small arterial ramificationes, unless, as MONAKOW has shown to be possible, they are entirely missing.

5) Scarcely a year ago KYLIN showed that the pressure which is required in order to compress the microscopically visible capillaries of the skin is different in benign nephrosclerosis and diffuse glomerulitis. Under normal conditions this pressure, which KYLIN has termed »capillary pressure», lies between somewhat below 100 and somewhat above 200 mm. H_2O (KRAUSS, LJUNGDAHL and AHLGREN, KYLIN). In benign nephrosclerosis this pressure is normal; in diffuse glomerulitis on the other hand, the pressure sometimes rises up to 600 or 700 mm. H_2O.

As early as 1904 ROTERMUND, by a different method, arrived at the same results.

It has thus been shown that, regarded from several points of view, a discrimination must be made between the forms of hypertonia in these two diseases. The difference in the morphology of the capillaries shown by WEISS, and the difference in capillary pressure demonstrated by ROTERMUND and KYLIN render it probable that, from a clinical point of view, the distinction between the forms of hypertonia which have been hypothetically suggested, *arterial* and *capillary hypertonia*, actually exists. At the least it may be said, that by one of the forms of hypertony (benign nefroselcrosis) the cause of the rise of the blood pressure is localized only to the arterial system while by the other (glomerulonefritis) the capillary system also is affected.

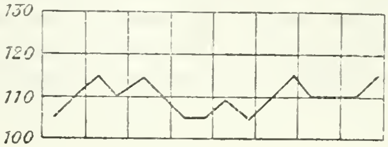
* * *

Now, what is the connection between hypertonia and kidney disease?

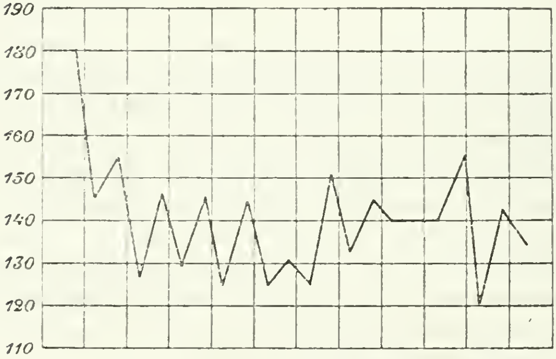
This is an old problem which I cannot enter into thoroughly in this connection. However, the prevailing view of recent years that chronic increase of bloodpressure is invariably due to injury to the kidneys is not borne out by the latest researches. VON MONAKOW, for example, has proved the existence of cases of hypertonia which, according to VOLHARD's classification, should be referred to benign nephrosclerosis, but in which (despite arterio-sclerotic disturbances in other vessels) the vessels of the kidney are not sclerotically affected. On the other hand, comparatively serious sclerotic disturbances in the vessels of the kidney may exist without hypertonia.

The existence of chronic hypertonia without any symptoms of injury to the kidney is a well-known fact to every clinician who takes regular measurements of the blood pressure in all elderly patients. VON MONAKOW bases on this observation the conclusion that hypertonia in benign nephrosclerosis does not arise from the kidneys. He therefore proposes, like MUNCH, the non-committal term »hypertonia» for these cases of excess blood pressure. Seeing that ROTERMUND and KYLIN have previously shown that in benign nephrosclerosis excess blood pressure does not occur in the capillary system, I would suggest that this term be amended to »arterial hypertonia», thereby indicating that hypertonia arises and runs its couse in the arteries solely.

Thus the primary feature in this morbid condition must be the excess blood pressure in the arteries. Whether the latter in turn is due to organic or to functional disturbances is still a matter for discussion. Von Monakow, however, points out that there is much evidence to show that the excess pressure arises from convulsive contractions of the vessels. He cites cases of excess blood pressure, either chronic or at any rate of long duration, which later, as shown by repeated examination, were not accompanied by hypertonia.

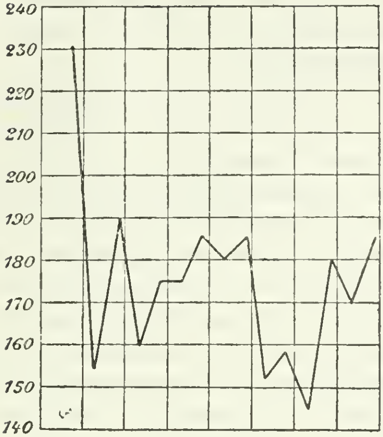


Curve I.

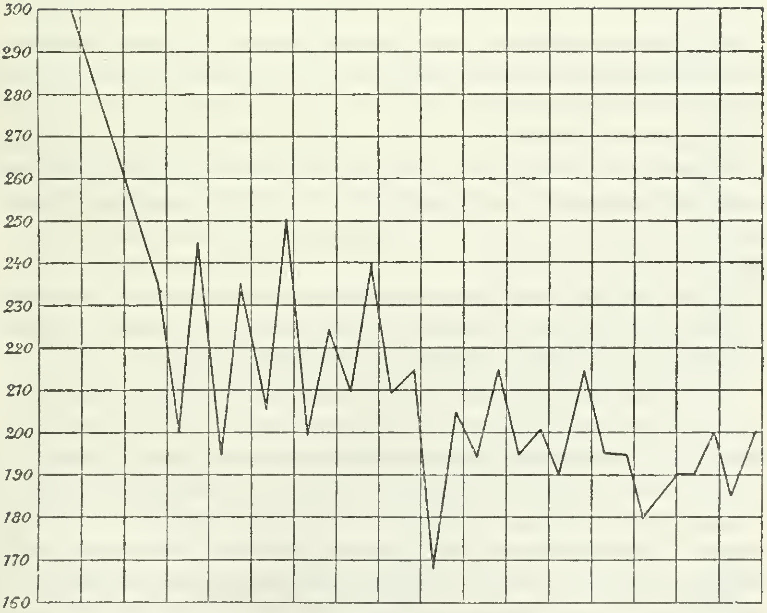


Curve II.

Considering it important to ascertain to what extent arterial blood pressure may vary under the same conditions at different times of the day and on different days, I measured the blood pressure of a number of patients every morning and evening during a certain period. During the entire period of the investigation, usually — eight to ten days — the patients had been confined to bed. The blood pressure was measured twice a day, viz. in the morning between 9 and 10 and in the evening between 5 and 6. The material comprises three different groups of cases, namely 1) benign nephrosclerosis, 2) diffuse acute glomerulonephritis, 3) other diseases such as sciatica, neurasthenia, stomach disease,



Curve III.



Curve IV.

etc. It would carry me beyond my present purpose to give a detailed account of these investigation which I hope to deal with in a subsequent article. But I will briefly set forth here a few results of the experiment.

In group 3), i. e. patients without excess blood pressure, the variations in the blood pressure were very small and did not exceed 10 or at most 15 mm. Hg.

A curve of the variations in this group is shown in Curve I.

The curves of the bloodpressure in group 1), the cases of benign nephrosclerosis, show much greater variations, in one case up to 75 mm. Hg. in the course of 12 hours. As a general rule, the figures are lower in morning than in the evening. Curves II, III and IV show typical curves illustrating this group.

These considerable variations seem to bear out Von Monakow's view that the cause is to be sought in a functional vaso-constriction.

* * *

»Diffuse acute glomerulonephritis» (glomerulitis) is, as we know, an acute disease which usually sets in after some infection such as angina, scarlatina, etc.

The typical morbid process is a sudden rise in the blood pressure simultaneously with the occurrence of albumen, cylindroids, and red blood corpuscles in the urine and, in a large number of cases, also of œdema; moreover in the majority of cases a rather pronounced feeling of sickness.

Thus there is a very considerable difference between the onset of these two diseases. Whereas benign nephrosclerosis is a chronic, insidious disease, diffuse glomerulitis is acute.

According to Volhard, the rise of the blood pressure is an invariable accompaniment of diffuse glomerulitis. On the other hand, still following Volhard, there exists a special variety of the disease, which he terms »*hearth*» glomerulonephritis, which is similar to the diffuse nephritis in every respect except in the absence of excess blood pressure and tendency to œdema. The existence of this »*hearth*» nephritis has been questioned in recent times by Umber, Rosenberg and others. Personally, although my experience of diffuse glomerular nephritides is rather extensive, I have never been in a position to make that diagnosis. Several cases, it is true, showed bloodpressure values which never exceeded the normal maximum; but, seeing that all these cases exhibited excess capillary pressure, and as all of them showed, when the disease had been cured, a much lower arterial blood pressure than on admission to the hospital, I have not hesitated to classify them as diffuse glomerular nephritides.

The limits of variation in adult healthy persons are, as we know, very considerable, namely from 90 to 130, or even 140 mm. Hg., according to age and to other, still unknown, individual characteristics. A bloodpressure value which in one case is considerably in excess of what is normal for a certain individual, may in another case be normal for another person.

Six months ago I published the results of an investigation in which I showed that the rise of the blood pressure (in the form of capillary pressure) in the case of scarlatinal nephritis is an earlier symptom than albumen, cylindroids and red blood corpuscles in the urine. This series of experiments, which unfortunately did not extend to a sufficient number of cases to permit one to draw reliable conclusions, has been confirmed by Dr E. LUNDBERG, Physician to the Stockholm Epidemic Hospital (as he has informed me verbally). NONNENBRUCH has also shown cases of acute rise of blood pressure and œdema without the occurrence of albumen in the urine, as well as a case of uremia with excess blood pressure, but without, albumen in the urine. VOLHARD in his monography of kidney disease had already shown that œdema in cases of scarlatinal nephritis often precedes albumen in the urine.

I consider it thus to be established that the rise of the blood pressure and œdema (which I propose to unite under the general designation »peripheral symptoms») may occur earlier than the kidney-disease symptoms proper, viz. albumen, cylindroids, and red blood corpuscles in the urine. Possibly some light may hereby be thrown on the ætiology of diffuse glomerulitis.

During the last few years several investigators have proposed to transfer the actual localisation of this disease from the kidneys to the peripheral vessels. Some scientists such as TÖPFER and WEISS, have suggested the term »diffuse capillary inflammation». SCHLEYER, while refraining from pronouncing any judgment on the nature of the disease, has pointed out that »it appears to be situated quite as much in the connective tissue and vessels of the skin as in the kidney itself». VOLHARD broaches the hypothesis of a diffuse ischemic convulsion in the small vessels due to reflex action from injury to the kidneys, possibly over the supra-renal capsule (adrenemia). But according to Volhard, this ischemic convulsion also occurs in the vessels of the kidney thereby giving rise to further symptoms of kidney disease.

The results of the investigation to which I referred above showed that the peripheral symptoms preceded the kidney symptoms in point of time. I consider therefore that, in order to understand the ætiology of this disease, attention should be riveted in the first place on the peripheral symptoms. The occurrence of albumen, cylindroids, and red blood corpuscles in the urine, symptoms which occur in so many other morbid conditions, should be regarded as of secondary importance.

I have pointed out elsewhere that Volhard's theory of ischemic convulsion, due to injury to the kidney, is scarcely tenable, seeing that the symptoms indicating injury to the kidney appear later than these indicating affection of the vessels. Petren's hypothesis that poisonous matter retained by the kidneys several days previously to the occurrence of albumen in the urine is the cause of the rise of blood pressure seems to me untenable; particularly as it is not yet known to what extent the matter retained by the kidneys has the effect of raising the blood pressure. I regard it as a more probable theory that the disease is localised in the capillaries.

This view, as against Volhard's convulsion theory is borne out by a few additional facts, which I shall now set forth:

Kylin has observed that after an injection of adrenaline there is a rise in the pressure required to compress the capillaries; at the same time, the capillaries apparently become coarser and seem to be more numerous, which facts he considers, invalidate the theory of convulsion in the capillaries.

Dale and Richards have showed that adrenaline has the effect of dilating the capillaries. Thus, dilation of the capillaries and the rise of capillary pressure appear to be inter-connected.

In order to ascertain whether these observations held good also under other conditions, I endeavoured to evoke a dilation of the capillaries locally, with a view to measuring the capillary pressure.

Krogh had shown that mechanical irritation dilates the capillaries, and, utilizing this observation, I proceeded therefore as follows:

I first measured the capillary pressure on the third finger of the left hand at the nail in the usual manner. The skin of the finger was then rubbed at the place of measurement with a glass rod. The skin turned a live red. Under the microscope the capillaries now looked coarser and seemed to be more numerous than before. I ascertained that the capillary pressure rose as under the action of adrenaline. According as the capillaries became more slender and apparently fewer in number, the capillary pressure sank, as is shown by the two following tables:

Before the mechanical irritation:

110	150
110	140
115	130
100	140

After the mechanical irritation:

250	220
250	200
190	290
170	300
160	270
140	200
140	230
	200
	200
	180
	190
	160

The capillary dilation and the rise in capillary pressure thus appear to run parallel to one another also *after* the mechanical irritation.

Is it not then conceivable that the rise of capillary pressure in diffuse glomerulitis may also be caused by capillary dilation?

WEISS describes the capillary changes in diffuse acute nephritis in the following manner:

»Die Kapillaren sind *in ihren beiden Schenkeln erweitert* stark gewunden und geschlängelt. Die Schlängelung erreichen beträchtliche Grade (»Teppichklopferform»). Ganz besonders auffallend sind Änderungen der Blutströmung: es besteht in den abnormen Kapillaren sehr beträchtliche Stromverlangsamung mit typischer körniger Strömung bis zu völligen Stase des Blutstromes.»

WEISS thus regards the expansion of the capillaries as the primary feature in nephritis; similar views of the capillaries are also obtained under the microscope after the injection of adrenaline, although the changes did not seem to me quite so pronounced as is stated by WEISS in the above description.

Hence all these three different cases of a rise of capillary pressure, are accompanied by a dilation of the capillaries.

How can we then explain the rise of the capillary pressure simultaneously with a dilation of the capillaries?

VOLHARD has pointed out that a rise of capillary pressure may, hypothetically, be caused in three different ways: Firstly »Durch Nachlassen der Präkapillaren Widerstände». This hypothesis he regards as a priori excluded. However, it may be questioned whether the lessening of the pre-capillary resistance does not precisely furnish a due to the simultaneous capillary dilation and rise of capillary pressure. As KROGH has shown, the capillaries react independently of the arteries and are regulated by a motor mechanism of their own. If several capillaries are opened suddenly the blood will flow into them owing to the lessened resistance, and will dilate and strain these small vessels. It seems to me obvious that under these circumstances the pressure which is required for the compression of these capillaries is bound to rise.

In diffuse glomerular nephritis the rise of the blood pressure is one of the cardinal symptoms. How is this rise of the blood pressure to be explained simultaneously with a capillary dilation? One would think on the contrary, that the blood pressure must fall simultaneously as the resistance of the capillaries is diminished by dilation. KROGH, however, has shown that during sleep only part of the capillaries of the body are normally open, and that the capillaries are alternately contracted and dilated. When a capillary has been contracted for a moment, it is dilated again filled with blood, and again gradually contracted. Quite an appreciable amount of force is discharged in this contraction, seeing that, as KROGH has shown, a blood corpuscle which has been retained may there by be considerably deformed. Now it seems to me possible that the alternate contraction and dilation of the capillaries may give off a by no means inconsiderable force in the service of the circulation of the blood: thus acting, so to speak, as a peripheral heart as HASEBROEK 1914 has supposed. If this force is injured or eliminated, the blood will stagnate in the capillaries, the pressure in the arterioli and later in the arteries will rise, and the action of the heart will thereby be increased. KYLIN has demonstrated that the blood pressure in the *arteria brachialis* in diffuse glomerulitis rises in proportion to the pressure required for the capillary compression. This fact indicates the in diffuse glomerulitis the force which owing to the rise of blood pressure in the arteries is required over and above that needed under normal conditions is equal to that which is lost by injury to the capillaries. This fact may bear out the assumption that the capillaries are directly active in the service of the circulation of the blood.

In view of the stagnation of the blood in the dilated and strained capillaries the œdema may conceivably arise in the same way as in stasis proceeding from heart-disease.

* * *

To recapitulate, we have found that in both the forms of so-called kidney disease accompanied by hypertonia which have been examined above, there is no firm foundation for the localisation of the disease primarliy to the kidneys. There is rather reason to believe that in both these morbid conditions the kidney symptoms are a result of the injury to the vessels which is caused by, or possibly which is the cause of, the hypertonia. On the other hand, the cause of the hypertonia still remains unexplained.

Bibliography.

VOLHARD: Nierenkrankheiten: Handbuch in inneren Medizin von MOHR und STACHELIN. 1918.

STRICKER: Sitzungsbericht d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien 1865.

ROUGET: citerat efter TIGERSTEDT: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1905.

MEYER: citerat efter TIGERSTEDT: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1905.

STEINACH und KAHN: PFLÜGERS Arch. 1903.

KROGH: Journal of Physiology 1920.

WEISS: Münch. Med. Wochenschr. 1916 und 1917.

DORNER: Deutsch Arch. f. klin. Med. 1920.

V. MONAKOW: Deutsch Arch. f. klin. Med. 1920.

KYLIN: Några kapillärtrycksstudier etc. Akad. avhandl. Lund 1920; — — Zentralbl. f. inner. Med. 1920.

KRAUSS: Volkmanns Samlung kl. Vorträge 1914.

LJUNGDAHL och AHLGREN: Zentralbl. f. inner. Med. 1920 (as Nachtrag to KYLINS Studien über etc.).

ROTERMUND: Inaug. diss. Marburg 1904.

UMBER and ROSENBERG: Acta med. scand. 1920.

NONNENBRUCH: Zeitschr. f. klin. Med. 1919.

TÖPFER: Med. kl. 1917.

SCHLAYER: Jahreskurze für Ärtzliche Fortbildung 1919.

DALE and RICHARDS: Journal of Physiology 1919.

DALE and LAIDLOW: Journal of Physiologie 1919.

HASEBROEK: Ueber den extracardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914.

PETRÉN: Diskussionsyttrande vid 9:e nordiska intern. kongressen i Köpenhamn 1919.

Aus der Abteilung VIII — medizinische Klinik — der städtischen Krankenanstalten (Ullevaal) von Kristiania, Oberarzt Dr. med. LYDER NICOLAYSEN.

Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als klinische Methode

speciell bei der gutartigen (primären) Hypertonie und der Glomerulonephritis.

I.

Von

CARL MÜLLER,

1. Assistent an der Abteilung.

Bei Blutdruckmessungen an einigen schlafenden Patienten wurde ich aufmerksam auf das schon von andern beschriebene Absinken des Blutdruckes während des Schlafes. Wiederholte Untersuchungen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen zeigten mir, dass dies Phänomen mehr klinisches Interesse besitzt, als man bisher anzunehmen scheint. So beobachtete ich, dass die Blutdruckswerte, die man beim Schlafenden findet, sich nicht nur durch die absoluten Zahlenwerte von denen beim Wachen unterscheiden, sondern dass deren Verhältnisse selber beim Schlafenden andere sind, als beim Wachen. Ich verwandte daher bei diesen Untersuchungen *die Blutdruckmessung am Schlafenden als klinische Methode*, und glaube zu Ergebnissen gekommen zu sein, die der Veröffentlichung wert sind.

Da eine solche Untersuchung leicht zu umfassend werden kann, musste ich die vorliegende Arbeit auf die Krankheiten beschränken, bei denen die Veränderungen des Blutdruckes von besonderem Interesse sind. Nachdem ich daher zunächst die Verhältnisse unter physiologischen Bedingungen studiert hatte, habe ich mich besonders mit der gutartigen Hypertonie und mit den akuten und chronischen Glomerulonephritiden beschäftigt. Auch bei Klappenfehlern mit und ohne Asystolie wurden Untersuchungen angestellt, die aber noch nicht abgeschlossen sind und daher erst später veröffentlicht werden sollen.

Diese Arbeit wurde zum weitaus überwiegenden Teile ausgeführt in der Abteilung VIII (innere Medizin) der städtischen Krankenanstalten von Kristiania. Für die Erlaubnis zur Benutzung der klinischen Materials, sowie für Rat und Anleitung bei der Ausarbeitung bin ich meinem Chef, *Herrn Oberarzt Dr. med.* LYDER NICOLAYSEN, grossen Dank schuldig. Weiter habe ich zu danken für ihre bereitwillige Unterstützung bei vielen Anlässen allen übrigen Ärzten der Abteilung, die ich nicht einzeln nenne, aber nicht vergessen habe.

Einleitung.

a) Frühere Untersuchungen über den Blutdruck während des Schlafes.

Dem Verhalten des Blutdruckes während des Schlafes haben verschiedentlich Physiologen und Kliniker ihre Aufmerksamkeit geschenkt. TARCHANOFF (citiert nach 18) ist wohl der erste, der das Sinken des Blutdrucks im Schlaf nachgewiesen hat, indem er bei jungen Hunden eine Senkung beobachtete, die zwischen 30—50 mm. Hg schwankte. HOWELL (18) berichtet, dass auch beim Menschen der Blutdruck mit eintretendem Schlafe sinkt, und sieht die Ursache dafür in einer gleichzeitigen Erweiterung der peripheren kleinen Hautarterien, wie er sie bei plethysmographischer Registrierung seines eigenen Unterarmes findet. Auf diese Untersuchungen komme ich später noch eingehender zu sprechen. LEONARD HILL (15) kommt zu dem Resultat, dass dieser Abfall des Blutdrucks nicht notwendig grösser sein muss, als wie man ihn oft bei Ruhe ohne Schlaf sieht. Doch hat er bei beginnenden Schlaf ziemlich grossen Blutdrucksfall beobachtet, z. B. von 120—125 mm. Hg, auf 95 mm. Hg. — BRUSH und FAYERWEA-

THER (5) verzeichnen im Gegensatzt hierzu nicht nur ein Sinken des Blutdrucks beim Übergang aus stehender Stellung zur Ruhe in liegender, sondern ausserdem immer ein weiteres Sinken um durchschnittlich 9,8 mm. im Verlauf der ersten beiden Stunden Schlaf; danach steigt der Druck langsam mit wellenförmigen Schwankungen bis zum Erwachen. Sie finden den Druck unmittelbar vor dem Eintreten des Schlafes niedriger, als morgens beim Aufwachen. HOWELL und GIBSON (citiert nach 4) haben ebenso die interessante Tatsache konstatiert, dass sich der grösste Fall im Blutdruck ein bis zwei Stunden nach Beginn des Schlafes findet, gerade in der Periode des Schlafes, wenn er am tiefsten ist, wie es unter anderen MÖNNINGHOFF und PIESBERGEN (39) gezeigt haben. J. TRUMPP (54) hat Säuglinge untersucht. Waren die Kinder bei den Messungen im wachen Zustande ruhig, so fand sich ein ca. 10 mm. Hg. höherer Druck, als im Schlafe, während diese Differenz bei Unruhe und Schreien bis zu 60 mm. Hg steigen konnte. Nach KÜLBS (29) schwankt der Druckabfall um 10 mm. Hg. Doch hat er seine Patienten nur »nachts» untersucht und sagt nichts bestimmtes darüber, wie weit seine Untersuchungen ganz geglückt sind. S. KORNFELDT (25) studierte das Verhalten des Blutdruckes im Trionalschlaf. Wenn Trional als Schlafmittel wirkt, lässt sich im Schlaf eine beträchtliche Herabsetzung des Druckes nachweisen. Bei einem Geisteskranken z. B. stellte er einen Abfall um 70 mm. fest. Die Messung erfolgte erst während eines Wutanfalls, und dann während dem darauffolgenden tiefen Schlafe. Er nimmt an, dass der Abfall des Blutdruckes durch eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Centralnervensystems zu Stande kommt; der Tonus in den vasomotorischen Centren wird verringert. Auch A. PILCZ (43) hat Geisteskranke untersucht und an einer grossen Anzahl von Fällen die Ergebnisse früherer Untersucher bestätigen können, indem er entsprechend dem tiefsten Schlaf, also etwa zwei Stunden nach dessen Beginn, immer einen 20—35 mm. niedrigeren Blutdruck findet, als beim wachen Menschen. BROOKS und CARROL (4) stellten Untersuchungen an einem sehr grossen Material an, insgesamt 127 Patienten. Nervöse, bei denen schlechter Schlaf zu befürchten war, wurden nicht gemessen. Einzelne Patienten wurden in mehreren Nächten untersucht. Die Verfasser erklären nicht näher, welche Bedingungen sie sonst an den Schlaf stellten, um zu einem glücklichen Ergebnis zu kommen. Ihre Untersuchungen bezwecken vornemlich den Nachweis, wie gross der Abfall des Blutdruckes — »sleep drop» — bei verschiedenen Blutdruckwerten ist. Das Material ist in drei Gruppen geteilt, mit niedrigem, mittlerem und hohem Blutdruck. Für diese Gruppen findet sich ein Absinken um 16,6—24 und 44,8 mm. Hg. — »Um nicht zu grosse Unstimmigkeiten im Ergebnis zu erhalten», sind die sehr hohen und die sehr niedrigen Blutdrucke nicht mitgerechnet. Der höchste, nicht mitgerechnete Druck zeigte ein noch stärkeres Abfallen. Die Aufstellung einer typischen Blutdruckkurve durch frühere Untersucher, mit raschem Fall während der ersten und zweiten Stunde Schlaf, und darauffolgendem langsamen Ansteigen bis zum Erwachen wird durch dieses Material bekräftigt. Beim Erwachen ist der Blutdruck durchschnittlich um 12 mm. Hg. niedriger, als am Abend. Es wird betont, dass sich viele Abweichungen von dieser Kurve finden, was besonders gilt von nervösen Menschen und von Patienten mit Asystolie, wobei die Verf. jedoch nicht näher darauf eingehen, wie die Kurve sich hier verändert. Regulärer tiefer Schlaf gibt einen schnelleren und grösseren Abfall, als unterbrochener. Lärm, unangenehme Träume und Schmerzen, auch wenn sie unbewusst sind, bedingen einen geringeren Fall. Wird der Patient geweckt, so steigt der Blutdruck, und dann soll der Blutdruckabfall im weiteren Verlauf der Nacht ausbleiben, selbst wenn der Schlaf wieder tief wird. Das niedrigste Druckniveau wurde individuell verschieden gefunden, was man mit den individuellen Verschiedenheiten in der Pulsfrequenz verglich und ihnen zur Seite stellte. — Das Sinken des Blutdruckes muss als ein Versuch der Natur, zu schützen und bewahren, aufgefasst werden. Übrigens nehmen die Verf. keinerlei Stellung zur Frage der Genese des Blutdruckfalles. Sie glauben, dass die Untersuchungen praktische klinische Bedeutung erhalten können, da die Ergebnisse darauf hinweisen, dass es mehr die psychische, als die körperliche Ruhe ist, die herabsetzend auf den Blutdruck wirken kann, und gleichzeitig betonen sie, dass man dem Einfluss der »Nervosität» auf den Blutdruck nicht genügend Gewicht beigelegt hat. Mehrere Versuche, mit Chloral und Bromkalium hohen Blutdruck dauernd herabzusetzen und so dem »sleep drop», »therapeutische Bedeutung» zu geben, zeigten keine deutliche Wirkung.

Das Ergebnis der bisher über das Verhalten des Blutdruckes im Schlafe ausgeführten Untersuchungen können wir folgendermaassen zusammenfassen:

Im Schlaf tritt ein Absinken des Blutdruckes ein, das sein Maximum erreicht, wenn der Schlaf am tiefsten ist, nämlich nach ein bis zwei Stunden. Später steigt der Druck langsam an bis zum Erwachen, und ist gleich danach etwas niedriger, als später am Tage. Doch ist der Druck unmittelbar vor dem Einschlafen niedriger, als beim Erwachen. Der Umfang des Blutdruckabfalles wird im allgemeinen mit 10—45 mm. Hg angegeben. Er ist am geringsten bei niedrigem Blutdruck und wird mit dessen Steigen grösser. Bei besonders hohem Blutdruck ist er oft grösser als 45 mm. Hg. Wird der Schlaf gestört oder unterbrochen, so wird die typische Kurve unregelmässig. Das niedrigste Blutdruckniveau ist individuell verschieden.

b) Die klinische Blutdruckmessung am Wachen und am Schlafenden.

Die übliche klinische Blutdruckmessung am Wachen ist, wie bekannt, grossen Fehlerquellen ausgesetzt. Gehen wir davon aus, dass die bei diesen Untersuchungen angewandte Methode mit dem Apparat von Riva Rocci und einer 12 cm. breiten v. Recklinghausenschen Manschette Werte gibt, die dem wirklichen Blutdruck entsprechen, und dass die Untersuchungen technisch einwandfrei gemacht werden, dann müssen diese Fehlerquellen zurückgeführt werden auf mehr oder weniger zufällige *Variationen im Blutdruck selber.* Eine Reihe Einflüsse, die man in ein Ursachenverhältnis zu diesen Variationen im Blutdruck selbst gebracht hat, haben zum Teil eine so geringe Einwirkung auf unsere Resultate, dass sie von mehr theoretischer, als praktisch klinischer Bedeutung sind, — zum Teil kann man diese Einflüsse durch ein korrektes und einheitliches Vorgehen bei der Untersuchung vermeiden. Hierher gehören Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, thermische Einflüsse, Stellung des Patienten etc. Von viel grösserer praktischer Bedeutung und besonderem Interesse für diese Untersuchungen sind *die psychischen Einwirkungen auf den Blutdruck.* Da diese in merklichem Grade die klinischen Resultate beeinflussen, waren sie der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. WEBER (56) zeigte experimentell, dass der Blutdruck unter dem Einfluss der Hirnrinde steht. — Bei vollständig kurarisierten Tieren erhielt er eine deutliche Blutdrucksteigerung durch Reizung der motorischen Rindenzone, und gleichzeitig eine Erweiterung der peripheren Blutgefässe in allen Extremitäten, nachgewiesen durch die Aufzeichnung der plethysmographischen Volumenkurve. Beim Menschen fand er Blutdrucksteigerung beim Hervorrufen von Impulsen, deren Ausführung verhindert wurde, z. B. mit hypnotischer Suggestion. ZABEL (59) hat diese Verhältnisse klinisch studiert. Bei vier körperlich und geistig gesunden Erwachsenen, fand er bei drei Wochen lang täglich ausgeführten Blutdruckmessungen sehr grosse Druckschwankungen mit Abweichungen bis zu 94 cm. (Wasser). Im Verlauf dieser Zeit zeigte sich eine sinkende Tendenz in der Blutdruckskurve, die dadurch einer lytisch abfallenden Temperaturkurve ähnlich wurde. Der Druck variierte nach Temperament, Stimmung und Gedankenarbeit der Versuchspersonen; damit bezeugen die Schwankungen ihre psychogene Herkunft. — Nur bei 15—20 % fand er an einem grösseren Material einigermaassen konstante Werte. Er kommt zu der Auffassung, dass man mindestens 50 Einzelmessungen an jeden Patienten anstellen müsse, um den niedrigsten, von psychischen Einwirkungen am wenigsten beeinflussten Wert zu finden. Zu ähnlichen Resultaten kommt P. SCHRUMPF (49), der besonders die übrigens allgemeine Erfahrungstatsache studiert und hervorhebt, dass der Blutdruck nervöser Menschen labiler ist, als der anderer. In diesem Zusammenhang sind auch die Untersuchungen über den *Einfluss der Muskelarbeit* auf den Blutdruck von Interesse. O. MORITZ (35), MASING (32) und S. KORNFELDT (26) kommen zu übereinstimmenden Ergebnissen, nämlich, dass die Steigerung des Blutdruckes bei Muskelarbeit zu einem wesentlichen Teil auf psychischem Einfluss beruht. Die Blutdruckkurve und Steigerung bleibt ungefähr dieselbe, ob die ausgeführte Arbeit nun gross oder klein ist, wenn nur die aufgewandte Willensanspannung, (das heisst die Arbeit der Hirnrinde, oder mit andern Worten die centrale Innervation der Gefässe), die gleiche ist.

Um diese psychischen Einflüsse auszuschalten, hat die genannte klinische Regel allgemeine Anerkennung gefunden, den Blutdruck zu wiederholten Malen nacheinander zu messen, um den niedrigsten und konstanten Wert zu finden und zu benutzen, und nicht den Mittelwert der gefundenen Zahlen.

Zabels (59) oben angeführte Forderung nach 50 Einzelmessungen lässt sich in der Praxis nicht durchführen. Wir müssen überhaupt immer damit rechnen, dass die psychischen Einflüsse sich geltend machen werden, und zwar verschieden stark, sowohl von Fall zu Fall bei demselben Individuum, als auch variierend bei den verschiedenen; nicht nur stärker bei nervösen, als bei psychisch normalen Menschen, sondern auch bei den letzteren in verschiedenem Grade, je nach Temperament, Stimmung, Gedankenarbeit. Hält man sich diese Verhältnisse vor Augen, so erscheint es sehr vernunftgemäss, die klinische Blutdruckmessung am Schlafenden auszuführen.

Während des Schlafes wird der centrale Teil des Gehirns, der beim wachen Menschen beständig Impulse zu den vasomotorischen Centren schickt, ausser Wirksamkeit gesetzt sein. Die dadurch bedingt gewesenen und in jedem Einzelfalle unberechenbaren Fehlerquellen müssen dann ausgeschaltet, oder jedenfalls bedeutend verringert werden können. Aber nicht nur die durch die cortex cerebri vermittelten Impulse hören ganz oder teilweise in ihrer Wirkung auf. Auch unabhängig vom Gehirn wird die im Schlafe eintretende absolute oder relative Ruhe der Organe von sich aus schon die vasomotorischen Centren beim Schlafenden in sehr viel einheitlichere Verhältnisse bringen, als beim Wachen. Hierzu kommt, wie aus den Versuchen am Goltzschen Hunde hervorgeht, dass auch diese Centra selber »schlafen», d. h. ihr tonus veringert wird und die Reizbarkeit gegenüber Einwirkungen inneren und äusseren Ursprungs sich abstumpft. Dies muss dazu beitragen, dass die Reize, die trotz des Schlafes noch wirken, sich nur in geringem Grade geltend machen.

Die für die Blutdruckmessung am Wachen aufgestellte Regel muss auch für die Untersuchungen am Schlafenden gelten. Der niedrigste gefundene Wert muss als der richtigste gelten, als der von zufälligen Einwirkungen am wenigsten veränderte Blutdruck. Die schon besprochenen Untersuchungen über Blutdruck während des Schlafes zeigen, dass der Blutdruckfall am grössten im *tiefen* Schlafe ist, hier findet sich der niedrigste Wert. Mehrere dieser Arbeiten heben hervor, worauf schon Mosso (citiert nach 9) 1882 aufmerksam machte, »dass bei dem Leichtschlafenden alle Reize von aussen auf die Ergebnisse einwirken; jede Berührung, Lärm u. s. w. macht im Experiment sofort einen Ausschlag durch Veränderung von Atemzügen, Gefässkontraktionen, Herzschlag und Blutdruck.» Dass auch *Träume* blutdruckerhöhend wirken, zeigten F. KLEMPERER und E. WEBER (23). Sie stellten ihre Versuche an einem in hypnotischem Schlafe befindlichen Manne an; während desselben wurden ihm Vorstellungen von einer Arbeit beigebracht, und das verursachte eine Blutdrucksteigerung von 178 auf 210 cm. Wasser in der art. brachialis, von derselben Dauer wie die Bewegungsvorstellung. — Es gilt also, den Blutdruck im tiefen, ungestörten Schlafe zu messen; können wir das erreichen, so müssen wir annehmen, *dass der Schlaf viel einheitlichere Untersuchungsbedingungen bietet, als der wache Zustand, und damit nicht nur ein Abfallen des Blutdruckes bedingt, sondern auch ein Ausgleichen des beim Wachen vorhandenen individuellen Variationen.* — Wie ich weiterhin zeigen werde, lässt sich die Messung während des Schlafes auch praktisch durchführen.

c) Das bei der Untersuchung angewandte Verfahren.

Um ein Material mit möglichst tiefen und gleichartigem Schlafe zu erhalten, beachtete ich folgende Regeln:

1) Nur Patienten mit natürlichem, gutem Schlafe wurden untersucht.

2) Alle Untersuchten bekamen vor der Untersuchung 0,5 (Kinder 0,3) Veronal.

3) Als geglückt galt die Untersuchung, wenn der Patient bei der Messung selbst nicht reagierte. Ich habe also nicht berücksichtigt, ob er danach aufwachte, was verhältnismässig oft vorkommt.

4) Jeder Patient wurde am mindestens zwei verschiedenen Tagen, oft häufiger, wachend und schlafend untersucht.

5) Die Manschette des Apparates wurde angebracht, bevor der Patient schlief, ebenso die Untersuchung selbst so still und schnell als möglich ausgeführt.

Im übrigen sei über die Untersuchung noch folgendes bemerkt: Verwandt wurde der Apparat von Riva Rocci (Stille-Werners Modell) und v. Recklinghausens 12 cm breite Manschette. — Nachts wurde das Quecksilbermanometer mit einem elektrischen Taschenlämpchen beleuchtet, wodurch man eine direkte Beleuchtung des Patienten vermeiden kann. Alle Patienten wurden zuerst nachmittags zwischen 6 und 7 Uhr, im

Bett, untersucht, wobei sie alle ganz wach waren. Zwischen 7 und 7,30 Uhr wurde Veronal in einem halben Glas warmen Wasser gegeben. Die Manschette blieb dann liegen für die darauf folgende Untersuchung ein bis zwei Stunden nach Beginn des Schlafes.

Die Untersuchung betrifft den *systolischen Druck.* Er wurde bei fallendem Manometerdruck abgelesen beim ersten zurückkehrenden Puls in der art. radialis. Der Druck wurde stets mehreremale hintereinander gemessen, wobei zwischen jeder Ablesung die Luft aus der Manschette gelassen wurde. Wie schon gesadt, wurde nur der niedrigste Blutdruck bei Tag wie bei Nacht berücksichtigt, einerlei, ob diese Werte *sich im Verlauf derselben 24 Stunden fanden oder nicht.* In einer Reihe von Fällen wurde gleichzeitig *der diastolische Druck* gemessen nach der oscillatorischen Methode (Korotkows auskultatorische Methode liess sich schlecht, ohne den Schlafenden zu stören, anwenden). Zur Registrierung der Oscillation wurde nach O. SCHEELS (47) Anweisung das Quecksilbermanometer verbunden mit einem feinen Metallmanometer (Modell von Hill und Barnard). Wenn dessen Nadel bei fallendem Druck, in der Regel plötzlich, von grossen zu kleinen oscillierenden Ausschlägen übergeht, wurde der Druck am Quecksilbermanometer abgelesen. — Schliesslich wurde bei einem Teil der Fälle vor und nach dem Eintreten des Schlafes der Puls gezählt, worüber später näheres.

Die Anwendung des Veronals verlangt noch nähere Besprechung.

Bei vielen Kindern und einem Teil der Erwachsenen liess sich der Blutdruck messen, ohne dass der Schlaf der Patienten gestört wurde. Bei vielen andern dagegen stellte sich der Schlaf in Erwartung der bevorstehenden Untersuchung oder aus der anderen Gründen erst spät ein; oder, wenn der Patient schlief, so wurde er während der Messung unruhig, machte abwehrende Bewegungen u. s. w. und erwachte oft ganz. Nach einer Reihe von Versuchen hielt ich es daher für nötig, wie gesagt, zum Gebrauch von Veronal in allen Fällen überzugehen, wodurch diese Misstände in auffallendem Grade vermindert wurden.

Die Wirkungen des Veronals auf den Kreislauf wurden namentlich von JAKOBI und RÖMER (21) studiert. Bei ihren experimentellen Tieruntersuchungen finden sie, dass das Veronal ebenso wie die übrigen Mitglieder der Alkohol- und Chloroformgruppe in toxischen Dosen durch Lähmung der Atmung und Insufficienz des Kreislaufs tötet. Dabei tritt ein Absinken des Blutdruckes ein, das verursacht wird durch eine specifische und eigenartige Gefässlähmung, die teils das Centrum, teils die peripheren Gefässe trifft. Bei Warmblütern bilden besonders die peripheren Gefässe, wahrscheinlich die Kapillaren, den Angriffspunkt für das Veronal, während sich die centrale Wirkung bei diesen Tieren wenig geltend macht. Auf das Herz hat das Veronal dagegen keine merkbare Wirkung.

Selbst wenn das Veronal in den hier gebrauchten Mengen auf den Blutdruck einwirkte, müssen wir, da es immer auf dieselbe Weise und in derselben Dosis gegeben wurde (0,5 für Erwachsene und 0,3 für Kinder), doch davon ausgehen können, dass eine solche Wirkung im grossen und ganzen sich in allen Fällen gleichmässig geltend macht, und dass die gefundenen Blutdruckswerte trotzdem mit einander verglichen werden können. Immerhin ist es wenig wahrscheinlich, dass sich hier eine solche Veronalwirkung i merkbaren Grade geltend gemacht haben soll, denn der Abfall des Blutdruckes im Veronalschlaf scheint nicht nennenswert grösser, als wie man ihn bei tiefem, natürlichem Schlafe findet. Bei 11 gut schlafenden Patienten verschiedenen Alters fand sich nämlich in allen Fällen ungefähr derselbe Blutdruckwert, ob Veronal gegeben war, oder nicht. (Durchschnittlich 100 mm. im natürlichen, 98 mm. im Veronalschlaf.) Bei mehreren fand ich sogar im Veronalschlaf etwas höhere Werte. Praktisch genommen war also das Ergebnis unter beiden Versuchsbedingungen das gleiche. Weiter fand sich bei einer weiteren Veronalgabe an zwei gesunde Personen um 12 Uhr mittags, bei dem einen, der auf blieb, nur eine kleine und kurzdauernde Blutdrucksenkung, während sie bei dem anderen, zu Bett liegenden, unter sonst gleichen Verhältnissen eine bedeutende Senkung des Blutdruckes hervorrief, die den Rest des Tages anhielt, zugleich mit einer starken Schläfrigkeit, die bei dem ausser Bett befindlichen nicht bemerkbar war. Weiter habe ich auch bei Bettlägrigen beobachtet, dass der Blutdruckabfall nach Veronal ausbleiben kann, wenn sich die Schläfrigkeit nicht geltend macht. Ich habe also im grossen ganzen den Eindruck erhalten, dass *die blutdruckvermindernde Wirkung des Veronals in* *den hier gebrauchten Dosen mit der einschläfernden parallel geht, und dass der Blutdruckabfall im Veronalschlafe im grossen und ganzen derselbe ist, wie im tiefen, natürlichen Schlafe.* Wo im folgenden in Verbindung mit meinen eigenen Untersuchungen von Schlaf gesprochen wird, ist, wenn nicht anders bemerkt, immer Schlaf nach Veronal gemeint. Nachdem ich durch meine eigenen Beobachtungen zu dieser Auffassung gelangt war, wurde ich aufmerksam auf S. KORNFELDTS oben besprochene Arbeit (25). Er ist darin bezüglich des Trionals zu dem selben Ergebnis gekommen: »Es ergibt sich . . . dass zwar mitunter die Minima des Blutdrucks im Trionalschlafe geringer sind als die im natürlichen Schlafe, dass aber in der Mehrzahl der Fälle die Minima beider Kategorien von einander nicht differieren, ja dass sogar manchmal die im natürlichen Schlafe gefundenen Zahlen noch etwas kleiner sind . . . Aus diesen Tatsachen allein dürfen wir den Schluss ziehen, dass der Trionalschlaf sich von dem natürlichen Schlafe nicht wesentlich unterscheide.» Diese Auffassung findet er auch durch die Tatsache gestützt, dass 2 Gramm Trional keinen grösseren procentual Blutdruckabfall hervorrufen und keine tieferen absoluten Minimalwerte geben, als 1 g.

Bevor ich die Besprechung des Veronals verlasse, muss ich noch hervorheben, dass nie irgend eine schädliche Wirkung desselben bei der Anwendung bei Erwachsenen oder Kindern, Gesunden oder Kranken beobachtet wurde.

Da im Folgenden der systolische Druck im Schlafe dauernd unterschieden und verglichen werden muss mit dem im wachen Zustande, müssen wir diesen Werten kurze Bezeichnungen geben. Wir nennen ersteren daher *Nachtdruck*, letzteren *Tagdruck*.

Eigene Untersuchungen.

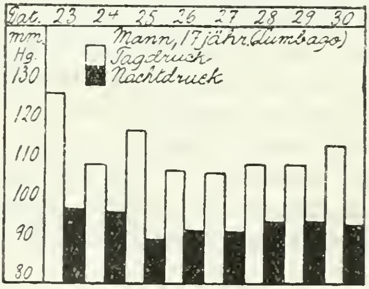
I. Untersuchungen an Patienten mit physiologischen Blutdruckwerten.

Um zu sehen, wie sich der Blutdruck während des Schlafes bei gesunden Menschen verhält, habe ich 97 Individuen im Alter von 3 bis einschl. 40 Jahren untersucht. Hiervon sind 33 Kinder unter 15 Jahren, der Rest (64, wovon 34 Männer und 30 Frauen) ist als erwachsen gerechnet.

a) Die Erwachsenen im Alter von 16—45 Jahren.

Diese wurden unter den Patienten des Krankenhauses ausgewählt. Es waren Personen mit gewöhnlich gutem Schlafe, im gewöhnlichen Ernärungszustande, ohne Fieber und ohne klinische Anzeichen einer Herz- oder Nierenerkrankung. Nicht mitgerechnet sind ferner hier Patienten, die vor weniger als drei Wochen eine fieberhafte Erkrankung durchgemacht hatten, und Patienten, die auf knappe Diät gesetzt sind, z. B. Ulcuskur, da diese beiden Gruppen nach anderen Untersuchungen (vergl. z. B. O. Scheel 47) einen zu niedrigen Blutdruck sollen zeigen können. Da das Material auch nicht Personen umfasst, die älter sind, als 45 Jahre, müssen die an das höhere Alter geknüpften Blutdruckveränderungen ausser Betracht gelassen werden können. Ich gehe also aus davon, dass diese Individuen in dem hier geltenden Zusammenhange gesund sind und bezeichne sie in der Folge als normale Menschen.

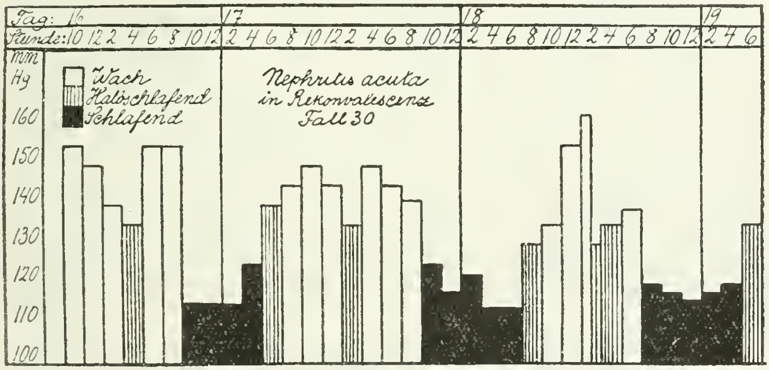
In der Kurve I ist der Unterschied zwischen Tag- und Nachtdruck an einem Falle mit gutem Schlaf, bei dem Veronal hier nicht gegeben wurde, graphisch dargestellt.



Kurve I.

Um einen Eindruck vom Verlauf der Blutdruckkurve während des Schlafes zu erhalten, untersuchte ich einige normale Individuen die Nacht hindurch. Ich fand ebenso wie frühere Untersucher, dass der maximale Blutdruckabfall sich ein bis zwei Stunden nach Beginn des Schlafes einfindet. — Es ist jedoch schwierig, den Zeitpunkt zu fixieren, wann bei den einzelnen Individuen der Nachtdruck am niedrigsten ist, da der Versuch notwendigerweise den Schlaf stören muss. — Er scheint etwas zu variieren, wohl in Verbindung damit, wie schnell der Schlaf seine volle Tiefe erreicht. Es scheint, dass der Abfall selbst sehr schnell vor sich gehen kann. So sah ich an Normalen ein Abfallen um 20 mm. im Lauf weniger Minuten, und beobachtete an einem Hypertoniker einen Fall um 85 mm. nach halbstündigem Schlaf. — Der Blutdruck beginnt meistens nach Mitternacht anzusteigen und hat am nächsten Morgen noch nicht seinen Wert vom Abend erreicht. Doch finden sich viele Ausnahmen von diesem Typus, wahrscheinlich auf Grund der Störungen des Schlafes durch die vorgenommenen Messungen: es ist überhaupt schwierig, zusammenhängende Kurven zu bekommen.

Ein im grossen und ganzen typisches Beispiel für die Blutdruckschwankungen dürfte wohl die Kurve II zeigen:



Kurve II.

Der Patient, der drei Tage lang alle zwei Stunden gemessen wurde, hatte, wie man sehen wird, eine leichte Hypertonie in der Reconvalescenz nach einer akuten Nephritis, und gehört daher eigentlich nicht hierher; aber davon abgesehen, glaube ich, dass die *Form* der Blutdruckskurve charakteristisch ist. Der Patient schlief sehr fest und machte täglich ein Mittagsschläfchen (»Halbschlaf»?), so wie es die Kurve zeigt.

In der Regel wird das Blutdruckminimum bei der selben Person von Nacht zu Nacht nur wenig variieren, sofern der Schlaf tief ist. Meist handelt es sich um Schwankungen von 5 mm. und weniger, — einer Zahl, die also noch innerhalb der Grenzen der Fehlerquellen liegt. Doch sind Abweichungen von 10—20 mm. von einer Nacht zur anderen keine Seltenheit. Auffallend häufig fanden sich die höheren Werte in der ersten Nacht. Meist wird dann der Schlaf deutliches Gepräge von Unruhe zeigen. Doch kann es auch vorkommen, dass das Absinken des Blutdruckes selbst bei anscheinend tiefem Schlafe geringer ist, als in den folgenden Nächten. Dies kann jedoch, wenn schon seltener, auch in den folgenden Nächten der Fall sein. Auch in diesen Fällen, wenn also der Schlaf anscheinend gut ist, müssen wir annehmen, dass das verhältnismässig geringere Sinken des Blutdrucks auf leichtem Schlaf beruht, der seine natürliche Erklärung in der Spannung findet, die wohl bei den meisten Menschen durch diesen ungewohnten »Schlafversuch» hervorgerufen wird. Die Bedeutung der Messung in mehreren Nächten liegt nicht zum wenigsten darin, dass die Patienten sich an die Untersuchung gewöhnen. In dieser Verbindung sei auch daran erinnert, dass es durch äussere Betrachtung nicht möglich ist, sich ein Bild von den verschiedenen Graden der Schlaftiefe zu verschaffen, wenn erst der Patient schläft und bei der Untersuchung nicht reagiert. Erwacht der Patient, so steigt der Druck rasch um 10—15 mm., erreicht aber selten den Wert vom Abend. In andern Fällen wieder steigt er nicht, selbst wenn die Patienten die Augen aufschlagen. Geschieht das Erwachen plötzlich, wie wenn die Patienten — meist Frauen — erschreckt werden, so sah ich den Druck bedeutend über den abendlichen Ausgangswert steigen.

Diese Erfahrungen zeigen, dass es nicht immer so leicht ist, den minimalen Blutdruckwert während des Schlafes zu finden. Sie beweisen die Notwendigkeit, mehrere Nächte lang zu untersuchen und erklären auch zu einem wesentlichen Teil die weiter unten zu besprechenden Verschiedenheiten zwischen meinen Ergebnissen und denen früherer Untersucher. Diese widmeten ihre Aufmerksamkeit besonders der Grösse des Blutdruckfalles in den einzelnen Nächten, seiner Dauer und Abhängigkeit vom Schlafe, während ich Gewicht darauf legte, durch mehrere Tage dauernde Messungen den Minimalwert zu finden, und damit nur der für die Messung am Wachen allgemein anerkannten klinischen Regel folgte.

Tabelle I enthält das Material der erwachsenen, normalen Individuen. Wir sehen, dass alle zusammen eine durchschnittliche Blutdrucksenkung von 24 mm. haben. Die entsprechende Zahl ist für Männer 26 und für Frauen 21 mm. Während beim Tagdruck zwischen Männern und Frauen eine Differenz

Tabelle I.

	Zusammen.	Männer.	Frauen
Zahl	64	34	30
Tagdruck	115	120	109
Nachtdruck . . .	91	94	88
Differenz	24	26	21

von 11 mm. (120—109) besteht, beträgt diese beim Nachtdruck nur 6 mm. (94—88). Der hier nachgewiesene Unterschied im Tagdruck der beiden Geschlechter gleicht sich also im Schlaf etwas aus. — Nun haben jedoch mehrere frühere Untersucher, z. B. O. Scheel (47) und Tavaststjerna (52) an grösserem Material nachgewiesen, dass der Unterschied im Tagdruck der beiden Geschlechter 5—6 mm. beträgt, und es ist anzunehmen, dass diese Differenz, die also mit meiner am Schlafenden gefundenen übereinstimmt, die richtige ist, während die von mir gefundene Differenz von 11 mm. beim Tagdruck wahrscheinlich zu gross ist. — Ich führe dies an, um zu zeigen, dass die Untersuchung trotz aller angewandten Sorgfalt anscheinend bei der Messung am Wachen hat ein fehlerhaftes Resultat geben können — das Material war nicht gross genug, um alle Fehlerquellen auszugleichen —, während ich bei der Messung desselben Materials im Schlafe den richtigen Wert fand. Das deutet darauf hin, dass die Fehlerquellen sich beim Wachen stärker geltend machen, als beim Schlafenden.

Um zu sehen, wie sich Tag- und Nachtdruck zu einander verhalten, sind in Tabelle II Männer und Frauen für sich in zwei Gruppen geteilt aufgeführt, und zwar die eine Gruppe mit verhältnismässig hohem Tagdruck — Männer mit und über 120 mm, Frauen mit und über 110 mm. — die andere mit dem niedrigeren Tagdruck.

Diese Zusammenstellung zeigt als bemerkenswertes Ergebnis, dass innerhalb jeden Geschlechtes diese beiden Gruppen praktisch genommen denselben Wert für den Nachtdruck aufweisen, indem der Blutdruckfall in den Gruppen mit hohem Tagdruck bald doppelt so gross ist, wie in denen mit niedrigem Tagdruck. *Der Nachtdruck in diesen Gruppen ist also derselbe, ob der Tagdruck hoch oder niedrig ist.* Man könnte

Tabelle II.

	Männer.		Frauen.	
Zahl	18	16	17	13
Der Tagdruck aller ist	unter 120	120 und darüber	unter 110	110 und darüber
Durchschn. Tagdruck	113	127	102	116
Durchschn. *Nachtdruck*	*94*	*94*	*87*	*88*
Differenz	19	33	15	28

denken, dass wir hier einer Zufälligkeit des Materiales gegenüber stehen, so dass eine grössere Anzahl von Untersuchungen ein anderes Resultat geben würde. Bei näherer Betrachtung zeigen jedoch die Blutdrucke der einzelne Individuen so übereinstimmende Werte, dass diese Möglichkeit ausgeschlossen werden kann. Von den 64 untersuchten Patienten haben nämlich 59 einen Nachtdruck, der nur 5 mm. meist weniger (0—1—2—3 mm.) vom Mittelwert abweicht. Bei den restlichen fünf beträgt die Abweichung teils über, teils unter den Mittelwert: 6, 6, 7, 8 und 9 mm. Diese Abweichungen können durch Unregelmässigkeiten der angewandten Technik verschuldet sein, man kann sie auch auf Unterschiede in der Tiefe des Schlafes beziehen, und dann vielleicht durch noch häufigere Messungen jedes einzelnen vermeiden. Die in technischen Unregelmässigkeiten liegenden Fehler veranschlagt SCHEEL (47) auf weniger als 5 mm. bei Blutdruck um 100 mm. Man muss annehmen, dass diese Fehler sich am Schlafenden ebenso sehr geltend machen, wie am Wachen. Die Manschette kann sich nämlich leicht etwas verschieben, wenn sie, wie es hier der Fall ist, mehrere Stunden um den Arm liegen muss. Ausserdem muss der Patient während des Schlafes in der Stellung gemessen werden, die er selber wählt, bald auf dem Rücken, bald auf der Seite, wobei sich die Lage der Hand zum Herzen leicht verändert. Solche Momente können von einer Untersuchung zur anderen kleine Druckvariationen bedingen. (Vergl. HORNER 17).

Selbst wenn man also glaubt, dass die hier gezeigten Unterschiede im Nachtdruck auf diesen technischen Fehlern und auf Tiefenunterschieden des Schlafes beruhen können, und sie zum

Teil auch wirklich darauf beruhen, so deuten doch gewisse Umstände darauf hin, dass diese kleinen Differenzen der Ausdruck sind für eine reelle Verschiedenheit im Nachtdruck der einzelnen Individuen. In diese Richtung zeigt der nachgewiesene Unterschied im Nachtdruck bei Männern und Frauen, und die später zu besprechende Vermehrung des Nachtdruckes während des Wachstums, eine Tatsache, die zeigt, dass die Entwicklung des Körpers — vermutlich speciell des Blutgefässsytems — Bedeutung für die Höhe des Blutdrucks hat. Darum müssen auch die gezeigten Unterschiede im Nachtdruck innerhalb jeden Geschlechtes — soweit sie nicht auf die oben genannten Fehlerquellen zurückzuführen sind — ähnlichen Unterschieden in der körperlichen Entwicklung zugeschrieben werden. Aber was im konkreten Falle eine Abweichung vom Mittelwert bedeute, — fehlerhafte Messung oder wirkliche Blutdruckveränderung, — haben wir kein Mittel, zu entscheiden. Ich habe untersucht, ob zwischen dem *Gewicht* und dem Nachtdruck dieser Individuen innerhalb jeden Geschlechtes ein bestimmtes Verhältnis besteht, konnte aber keinen Anhaltspunkt dafür finden. Wenn man also auch rein theoretisch nicht sagen kann, dass alle Individuen desselben Geschlechtes in jüngerem Alter denselben Wert für den Nachtdruck haben, spielen praktisch klinisch genommen die kleinen individuellen Variationen keine Rolle. Ich kann daher meine Ergebnisse folgendermassen zusammenfassen:

Bei normalen erwachsenen Menschen im Alter von 45 Jahren und darunter, finden wir bei Messung in zwei oder mehr Nächten bei tiefen Schlaf, dass der Blutdruck unabhängig von seiner Höhe am Tage auf ein Niveau fällt, das für den Mann um 94 mm und für die Frau um 88 mm liegt, und dass Abweichungen von dieser Mittelzahl sehr gering sind, in der Regel kleiner als 5 mm, und nie über 9 mm.

Wenn Brooks und Caroll (4) in diesem Punkt zu einem entgegengesetzten Resultat gekommen sind: »Das Niveau des niedrigsten Blutdrucks im Schlafe ist individuell verschieden», so ist die Ursache dieser wesentlichen Meinungsverschiedenheit leicht nachzuweisen. Es sieht nämlich so aus, als wenn diese Verf. (deren Darstellung sehr summarisch ist) nicht die mit dem höheren Alter eintretenden Blutdruckveränderungen berücksichtigt haben und ausserdem in diesem Zusammenhang Normale und Hypertoniker unter demselben Gesichtspunkt betrachteten. Dass diese Momente von entscheidener Bedeutung für das Blutdruckniveau während des Schlafes sind, werden wir später besprechen. Eine grosse Rolle spielt auch der Umstand, dass von ihnen kein Veronal angewandt und überhaupt keine strenge Forderung an die Güte des Schlafes gestellt wurde. Auch S. KORNFELDT (25), der im übrigen das Blutdruckminimum zu finden versuchte und wie erwähnt, Trional benutzte, scheint dabei die genannten Verhältnisse nicht in Betracht gezogen zu haben. Sein Material besteht ausserdem aus Geisteskranken, bei denen man annehmen muss, dass der Schlaf trotz der Anwendung von Trional mangelhaft gewesen ist.

Bei Messungen am Wachen kann man, wie bekannt, nicht entsprechende Normalwerte für den systolischen Blutdruck aufstellen. Selbst bei korrekt ausgeführten Messungen finden sich grosse individuelle Variationen, nach den meisten Verfassern zwischen 95 und 140 mm. TAVASTSTJERNA (52) findet bei 180 Dienstpflichtigen im Alter von 22—25 Jahren 90—152 mm; die Mehrzahl, 81 %, hatte einen Blutdruck zwischen 101 und 130 mm, während der Rest, 19 %, Werte zeigte, die über oder unter diesem Mittelgrenzen lagen. F. KRAUSS (27) setzt die Werte auf 125—140 mm bei Soldaten. HENSEN (13) hat die Grenzen bei beiden Geschlechtern mit 100—160 mm gefunden (schmale Manschette). P. F. HOLST (16) stellt die Normalgrenzen mit 100—140 mm auf. Bei meinem eigenen Material sind die äusseren Grenzen 110—135 mm für Männer und 97—120 mm für Frauen. Wie man sieht, gibt die normale Variationsbreite einen sehr grossen Spielraum, und Tagdruckwerte, die innerhalb dieser Grenzen liegen, können im Einzelfall pathologisch erhöhten Blutdruck bedeuten, ohne dass wir diesen als solchen erkennen können. Dieser Umstand hat viel dazu beigetragen, den praktischen Nutzen der Blutdruckmessung zu verringern. Wie P. F. HOLST (16) es ausdrückt: »Isoliert sagt die Zahl (für den Blutdruckswert) wenig — wenn sie nicht sehr hoch oder sehr niedrig ist —, sie muss mit den übrigen Resultaten zusammengenommen werden . . . . . .» Es ist klar, dass die hier besprochenen individuellen Variationen im physiologischen Tagdruck sich geltend machen müssen in der Diskussion über die Frage, von welchem Wert an man einen Druck für pathologisch erhöht rechnen soll. VOLHARD (55) stellt 110—120 mm als Normalwert für Erwachsene auf und meint, dass bei der akuten Nephritis und bei jungen Menschen schon kleine Steigerungen Aufmerksamkeit fordern. Von beginnender oder leichter Hypertonie bei älteren Personen spricht er erst, wenn sich der Blutdruck dauernd auf über 140 mm hält, was immer viele Beobachtungen voraussetzt, um zufällige Fehler auszuschliessen. F. MUNK (37) widerspricht dem. Ganz allgemein findet er Blutdruckwerte von 120—150 mm (bei Frauen etwas niedrigere Zahlen) im Alter von 35—50 Jahren, in denen die gutartige Hypertonie sich ausbildet und in Erscheinung tritt, ohne dass Anzeichen von Arteriosclerose oder Herzhypertrophie vorhanden zu sein brauchen. Er kann daher VOLHARDS Normalwert von 110—120 mm nicht anerkennen und ist der Meinung, dass man selbst bei einem konstanten Blutdruck von 140—150 mm bei einem kräftigen Mann mittleren Alters nicht von pathologischer Hypertonie sprechen darf. Ähnlicher Auffassung ist STRAUSS (51). Er setzt die Grenze auf 150 mm. Bei Erwachsenen findet er den Wert zwischen 100—130 mm liegend, aber weil der Druck infolge äusserer und innerer rein zufälliger Einwirkungen um 10—20 mm steigen kann, wählt er 150 mm, als Grenzscheide zwischen den hypertonischen und den anhypertonischen Nierenerkrankungen. Bei uns stellte KLAUSS HANSEN (12) die Grenze für das vorgerücktere Alter mit 165 mm auf.

Diese Schwierigkeiten lassen sich unter Anwendung der Blutdruckmessung am Schlafenden überwinden: hierbei können wie gesagt, im Gegensatz zu den bisher aufgestellten normalen *Grenzwerten*, bestimmte *Normalwerte* fixiert werden.

Da in keinem Falle bei Normalen für den Nachtdruck Werte von über 99 mm für den Mann, und von 93 mm für die Frau gefunden wurden, müssen wir berechtigt sein, für das hier behandelte Alter als *Normalwert für den Nachtdruck beim Mann 100 mm oder darunter und bei der Frau 95 mm oder darunter anzunehmen.* Um den zufälligen, speciell vom Schlaf bedingten Variationen einen gewissen Spielraum zu geben, kann man die Grenzen nach oben gegenüber den pathologischen Steigerungen nicht allzu scharf führen. *Werte zwischen 101—110 mm bei Männern und 96—105 mm bei Frauen betrachten wir daher als zweifelhafte, und die höheren Werte als sichere pathologische Steigerungen.*

(Ich habe hierbei abgesehen von dem pathologisch *niedrigen Blutdruck*, da dieser für die hier ausgeführten Untersuchungen nicht in Betracht kommt und überhaupt von geringerem klinischen Interesse als die Hypertonieen ist. Erwähnt sei nur, dass bei Normalen die niedrigste Zahl 88 mm bei Männern und 83 mm bei Frauen war.)

Im folgenden wird die Bezeichnung Normalwert für den Nachtdruck in der hier definierten Bedeutung gebraucht. Wie wir später sehen werden, ist man mit diesen Normalwerten als Ausgangspunkt im Stande, Blutdrucksteigerungen zu diagnosticieren, die sich bei der Messung am Wachen der klinischen Beobachtung entziehen.

b) Woher kommen die individuellen Variationen im Tagdrucke, und was ist die Ursache für das Sinken des Blutdruckes im Schlafe?

Diese Untersuchungen stellen die beim Wachen vorhandenen physiologischen Variationen des Tagdruckes in ein neues Licht. — Da diese im Schlafe sich ausgleichen, müssen sie funktionellen Ursprungs sein, und können nicht bedingt sein durch vielleicht vorhandene physiologische Verschiedenheiten im anatomischen Bau des Herzens oder der Gefässe, der Blutmenge, Viscosität, Anzahl der roten Blutkörperchen etc., da diese Faktoren keinen Veränderungen von Tag zu Nacht unterliegen. Hiermit soll natürlich nicht verneint werden, dass diese Faktoren auf den Blutdruck einwirken können, nur stehen die Verschiedenheiten, die wir klinisch unter physiologischen Verhältnissen beim Tagdrucke beobachten, nicht zu ihnen im Ursachenverhältnis.

O. Scheel (47) brachte diese Variationen in Zusammenhang mit der Herzgrösse. Er kam an einem erst klinisch, dann anatomisch untersuchten Material zu folgendem Ergebnis: »Bei normalen Nieren und Herzen findet man innerhalb Gruppen von Fällen eine Übereinstimmung zwischen Blutdruck und Herzgewicht. Setzt man voraus, dass der periphere Widerstand, der sich nicht direkt erkennen lässt, sein normales Verhältnis zu der Herzarbeit in diesen Gruppen bewahrt, so kann man sagen, dass der Blutdruck, als Ausdruck für das Produkt der Herzarbeit und des Widerstandes, in einem gewissen normalen Verhältnis zum Herzgewicht als Ausdruck für die Herzfunktion steht, einem Verhältnis, das man die normale Balanze zwischen Blutdruck und Herzgewicht (eigentlich dem Gewicht des linken Ventrikels) nennen kann.» Diese Auffassung übernimmt auch E. Wikner (57). Man muss annehmen, dass die Individuen, die mein Material umfasst, ein ebenso verschiedenes Herzgewicht haben, wie die von Scheel untersuchten. Sie sind nach dieser Richtung hin in keiner Weise ausgewählt und umfassen Patienten mit verschiedener Körperentwicklung, schwer und leicht arbeitende. Wenn ein solches Balanzeverhältnis zwischen Herzgewicht (Herzarbeit) und Blutdruck bestand, musste es sich auch im Nachtdruck geltend machen. Da nach dem vorangegangenen dies nicht der Fall war, kann die Herzarbeit nicht in *Ursachenverhältnis* zu den individuellen Variationen beim Tagdruck stehen. (Womit nichts darüber gesagt wird, wieweit im Übrigen ein Parallelismus zwischen Herzgewicht und Tagdruck besteht, einer Frage, die ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit liegt.)

Was ist die Ursache für das Sinken des Blutdruckes im Schlafe?

Der Blutdruck wird, wie bekannt, von folgenden Faktoren bestimmt: 1) der Grösse der Herzarbeit (Minutenvolumen), 2) dem Widerstand in dem peripheren Gefässen, 3) der Blutmenge und Viscosität. Wie gesagt, können wir uns eine Veränderung der Menge oder Beschaffenheit des Blutes bei eintretendem Schlafe nicht denken. Es kann sich daher hier nur um die beiden erstgenannten Faktoren handeln. Eine zuverlässige Methode zur Bestimmung des Minutenvolumens des Herzens haben wir nicht. (Eine kritische Zusammenstellung der verschiedenen Methoden gibt O. Scheel (47), worauf verwiesen sei.) Auch der periphere Widerstand lässt sich nicht bestimmen. Wir sind daher im wesentlichen auf eine theoretische Betrachtung der gestellten Frage angewiesen.

Einer allgemein physiologischen Würdigung der Verhältnisse liegt es am nächsten, das Sinken des Blutdruckes zu erklären als Folge einer mit dem Schlaf eintretenden Erschlaffung des Gefässtonus und dadurch bedingtem herabgesetzten peripheren Widerstand. Wir wissen, dass der Tonus der kleinen Arterien, speciell der Haut und des Splanchnicusgebietes, der wesentlichste Blutdruckregulator ist, und eine wie oben angedeutete Erklärung ist apriori am ehesten vereinbar mit dem verhältnismässig grossen und schnell eintretenden Blutdruckfall, der gleichzeitig einsetzt mit dem Aufhören aller an den wachen Zustand geknüpften Impulse von der Hirnrinde und durch die Sinnesorgane auf die tonisch innervierten vasomotorischen Centra. Es liegen auch Beobachtungen über die Kreislaufverhältnisse in Schlafe vor, die diese Auffassung direkt stützen. Howell (18) konstatierte bei plethysmographischer Registrierung des Hand — und Armvolumens, dass es mit eintretendem Schlafe zu einer Erweiterung der peripheren Gefässe kommt. Am grössten fand er die Blutfülle des Armes 1—1 $^{3}/_{4}$ Stunden nach dem Eintreten des Schlafes. Auf diesem Maximum hält sie sich ein bis zwei Stunden, dann folgt ein paar Stunden lang ein langsames Abnehmen, das in der letzten halben Stunde des Schlafes schnell wird. Beim Aufwachen ist das Volumen des Armes ungefähr so gross, wie am Abend vor dem Einschlafen. Die plethysmographische Kurve folgt also im grossen und ganzen der Blutdruckskurve. Ebenso, wie der Blutdruck bei schlafstörendem Lärm u. s. w. Steigerungen aufweist, zeigt auch die plethysmographische Kurve Spitzen derselben Entstehung. Diese Untersuchung beweist, dass parallel mit dem Sinken des Blutdruckes eine Erweiterung der peripheren Arterien einhergeht. In dieselbe Richtung weisen die später hier zu besprechenden Beobachtungen über das Sinken des Blutdruckes im Schlafe bei Hypertonikern. Bei diesen ist der Blutdruckabfall im Schlafe weit grösser, als bei normalen Individuen. Der Blutdruck fällt bis auf ein Niveau, das sehr oft innerhalb der physiologischen Grenzwerte des Tagdruckes liegt. Nach allgemeiner und sicher jetzt von den meisten anerkannter Auffassung liegt die Ursache der Hypertonie in einem vermehrten peripheren Widerstand, als der Folge von Kontraktionen in den kleinen peripheren Arterien, auf welche Theorie ich übrigens noch später zu sprechen kommen werde. Ein so grosser Abfall des Blutdruckes, wie er im Schlafe des Hypertonikers eintritt, lässt sich daher schwer anders erklären, als damit, dass dieser vermehrte periphere Widerstand bei eintretendem Schlafe in hohem Maasse abnimmt, und dass dies bei diesen Fällen die wesentlichste Ursache für den Blutdruckfall ist. Da liegt die Annahme nahe, dass beim physiologischen Blutdruck der Mechanismus der gleiche ist.

Weiter wäre daran zu denken, dass eine verminderte Herzarbeit (Minutenvolumen) eine mitwirkende Ursache beim Sinken des Blutdrucks sein könnte. Wieweit jedoch die Herzarbeit primär abnimmt — nebengeordnet dem verminderten peripheren Widerstand —, entzieht sich indessen, soweit man sehen kann, jeglicher Beurteilung. Dass das Herz sekundär, als Folge des Blutdruckfalles, seine Aktion auf ein niedrigeres Niveau einstellt, müssen wir annehmen. Untersuchungen von R. TIGERSTEDT (53) zeigen, dass das Minutenvolumen des Herzens sich verringert, wenn der Blutdruck infolge verminderten peripheren Widerstandes in den Gefässen fällt. Bei erweiterten peripheren Gefässen ist also der Blutdruck nicht allein auf Grund des geringeren peripheren Widerstandes niedrig, sondern auch, weil hierbei die Blutzufuhr zum Herzen vermindert ist, womit das Minutenvolumen abnimmt. Weiter liegen Untersuchungen von F. Klewitz (24) vor über das *Elektrokardiogramm während des Schlafes.* Auch diese müssen dahin gedeutet werden, dass das Herz während des Schlafes in eine Ruhephase eintritt, mit einer relativ geringeren Energieentfaltung, als am Tage. Er untersuchte eine Anzahl gesunder Individuen und findet bei ihnen bedeutende und konstante Veränderungen des Elektrokardiogramms im Schlafe, (meist wurde vorher 0,5 Veronal gegeben). Die nachgewiesenen Veränderungen beruhen auf einer Verlängerung der Herzrevolte: diese Verlängerung betrifft stets Vorkammer und Kammer*systole* (P. R. Intervall); dagegen verhält sich die Diastole verschieden, bald ist sie verlängert, bald kürzer, je nachdem die mit dem Schlaf eintretende Bradykardie weniger oder mehr ausgesprochen ist. Bei ausgeprägter Bradykardie verlängert sich also die Diastole, gegenüber den Fällen, in denen die Pulsfrequenz wenig oder gar nicht abnimmt, und am kürzesten wird sie in den seltenen Fällen, in denen der Puls während des Schlafes schneller ist, als im wachen Zustande. Aber konstant verlängert ist also die systolische Phase des Herzens, und dies erscheint dem Verf. merkwürdig, da man im allgemeinen die Diastole als die Ruheperiode des Herzens ansieht. Doch meint er, die gezeigten Veränderungen auffassen zu müssen als Ausdruck für den Ruhezustand des Herzens im Schlafe: »das Herz braucht längere Zeit für seine Arbeit». Über die direkte Ursache für die Veränderungen im EKG kann sich Verf. nicht bestimmt äussern. Die Bradykardie kann nicht die Ursache sein, da sich dieselben Veränderungen auch bei unverändertem Pulse finden. Die Annahme eines erhöhten Vagotonus als Ursache findet er nicht bekräftigt, da Injection von 1 mg Atropin subkutan vor Beginn des Schlafes die charakteristischen Veränderungen nicht verhindert. Er kommt daher schliesslich dahin, dass die Ursache im Herzmuskel selbst liegen müsse. Sonderbarer Weise bringt er die nachgewiesenen Veränderungen nicht in Vergleich mit dem gleichzeitig während des Schlafes eintretenden Sinken des Blutdruckes, das er in anderer Verbindung erwähnt. Es scheint doch die nächstliegende Erklärung, dass das Herz ausruht, weil der Blutdruck fällt. Diese Vermutung findet ihre Stütze auch darin, dass die Veränderungen im EKG sich bei asystolischen Zuständen nicht nachweisen lassen, und gerade hierbei habe ich oft gefunden, dass der Blutdruckabfall ganz fehlte oder nur wenig ausgesprochen war.

Wir können also nach dem hier gesagten nicht ausschliessen, dass verminderte Herzarbeit während des Schlafes eine mitwirkende Ursache für das Sinken des Blutdruckes sein kann. Doch scheinen R. TIGERSTEDTS oben besprochene experimentelle Arbeiten nachzuweisen, dass dieser Faktor unter gewöhnlichen Verhältnissen in den Hintergrund treten muss gegenüber den Veränderungen im peripheren Widerstande. Er spricht sich in dem Sinne aus, dass, wenn schon das Herz infolge seines Anpassungsvermögens an die verschiedenen Anforderungen, viel leisten kann, doch aus allen seinen Versuchen hervorgehe, dass der Blutdruck, selbst wenn er ebenso sehr von der Herzarbeit, wie vom Widerstand abhängig ist, doch vor allem von dem im Augenblick vorhandenen Contractionsgrad in den peripheren Gefässen beherrscht wird.

Ich hatte auch meine Aufmerksamkeit darauf gerichtet, ob ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Sinken des Blutdrucks und der im Schlaf eintretenden Bradykardie bestehe. Es war denkbar, dass das Minutenvolumen des Herzens infolge der Bradykardie abnimmt, wodurch der Blutdruck bei sonst gleichen Verhältnissen fallen müsste. Diese zwei Phänomene scheinen jedoch unabhängig von einander zu sein. Der Blutdruckabfall kann ungefähr der gleiche sein, ob die Pulsfrequenz nun sehr, wenig, oder überhaupt nicht abnimmt. Doch auch bei vermehrter Pulsfrequenz sah ich gewöhnlichen Blutdruckfall. Bei 25 Patienten fiel der Blutdruck am stärksten (durchschnittlich um 26 mm) in einer Gruppe mit verhältnismässig wenig verringerter Pulsfrequenz (4 Schlag in der Minute oder weniger) und am wenigsten (20 mm), wo die Bradykardie ausgesprochener war. Die Bradykardie scheint also zum Blutdruckabfall in keinem Ursachenverhältnis zu stehen.

Es war möglich, dass eine mit dem Schlaf eintretende *Erschlaffung des Muskeltonus* im Oberarm rein lokal auf die Messung Einfluss haben und z. B. dazu beitragen könnte, dass man niedrigere Blutdruckwerte findet. Es ist gewiss eine allgemeine Annahme, dass sich im Schlafe eine Muskelhypotonie einstellt: doch kann dies nicht als durch specielle Untersuchungen bekräftigt angesehen werden. Ich habe bei einer rein gefühlsmässig palpatorischen Beurteilung der Muskulatur Tiefschlafender, wie zu erwarten war, keine Veränderung im Vergleich mit der völlig erschlafften Muskulatur Wacher nachweisen können. Der Einfluss, den Masse und Kontraktionsgrad der Oberarmmuskulatur auf die Blutdruckmessung ausüben, ist erst kürzlich von E. HERING (14) zum Gegenstand näherer Untersuchungen gemacht worden. Früher hatte HENSEN (13) angegeben, dass der Blutdruckwert bedeutend gesteigert würde (bis um 80 mm Hg!), wenn die Oberarmmuskeln unter der Manschette kontrahiert würden. HERING kommt jedoch zu dem entgegengesetzten und anscheinend paradoxen Ergebnis (bei Messungen an 50 gesunden Menschen), dass die Kontraktion der Beugemuskulatur des Armes nicht, wie man erwarten sollte, einen höheren Blutdruckwert ablesen lässt, indem die harte Muskelmasse die Arterie gegen den Manschettendruck schützte: im Gegenteil findet man dabei immer niedrigere Werte (bis um 15 mm Hg), als am schlaffen Arm, wahrscheinlich im wesentlichen deshalb, weil die Muskelkontraktion eine Kompression der Arterie bewirkt und dadurch den Manschettendruck vermindert, der zum Verschwinden — lassen des Radialispulses notwendig ist. (Hering macht darauf aufmerksam, dass man den Radialispuls allein durch kräftige Armbeugung zum Schwinden bringen kann.)

Wenn also im Schlafe eine Erschlaffung des Muskeltonus eintritt, so müsste dies eher einen höheren Wert für den Nachtdruck bewirken, also eine Verringerung des Blutdruckabfalles. Da aber bei diesen Untersuchungen der Tagdruck bei ganz schlaffer Oberarmmuskulatur gemessen wurde, kann nicht angenommen werden, dass diese Verhältnisse von praktischer Bedeutung für die erreichten Resultate sind.

Die in diesem Abschnitt erhaltenen Gesichtspunkte für die Ursachen zum Sinken des Blutdruckes während des Schlafes können folgendermassen zusammengefasst werden: *Das Sinken des Blutdruckes während des Schlafes wird im wesentlichen verursacht durch die gleichzeitig eintretende Erschlaffung des Gefässtonus und den daraus folgenden herabgesetzten peripheren Widerstand im Kreislauf. Eine gleichzeitige Verringerung der Herzarbeit spielt, wie man annehmen muss, eine geringere Rolle und ist möglicherweise zum grössten Teil sekundär im*

Verhältnis zum Sinken des Blutdruckes. Es besteht kein Ursachenverhältnis zwischen Bradykardie und Blutdrucksenkung im Schlaf. Es ist nicht anzunehmen, dass Veränderung im Muskeltonus im nennenswerten Grad auf die während des Schlafes gefundenen Blutdruckwerte Einfluss hat. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung von der Genese des Blutdruckabfalles und dem früher Gesagten müssen wir davon ausgehen können, dass *die individuellen Variationen im Tagdrucke zurückzuführen sind auf eine von einem zum andern Individuum variierende tonische Innervation der peripheren kleinen Arterien.*

c) Der Blutdruck bei Kindern vor dem Pubertätsalter.

Untersucht wurden im Ganzen 33 Kinder (10 Mädchen und 23 Knaben) eines Kinderheimes. Sie waren alle gesund und munter und wurden als normal betrachtet, ohne jedoch einer genaueren Untersuchung unterworfen worden zu sein. Das Alter ging von 3—14 Jahr. Das Material ist nicht gross, aber da Tag- und Nachtdruck bei fast allen an vier verschiedenen Tagen untersucht wurden, repräsentiert es doch eine ansehnliche Anzahl von Einzelbeobachtungen.

Was den Tagdruck bei Kindern angeht, so sind sich alle früheren Untersucher (u. a. OPPENHEIMER und BAUCHWITZ (40), TAVASTSTJERNA (52), JENS BUGGE (6)) darin einig, dass er gleichmässig mit dem Alter bis zur Pubertät steigt.

Das Resultat meiner Messungen geht aus Tabelle III hervor, in der das Material in drei 5-Jahresgruppen eingeteilt ist. Ausserdem sind zum Vergleich die Werte für alle Erwachsenen mit angeführt.

Tabelle III.

Alter	3—5	6—10	11—14	Alle Kinder 3—14	Alle Erwachsenen 16—45
Zahl	9	15	9	33	64
Tagdruck	79	88	100	89	115
Nachtdruck . . .	**64**	**71**	**80**	**71**	**91**
Differenz	15	17	20	18	24

Wie man sieht, ist der Blutdruckfall geringer bei Kindern (18 mm), als bei Erwachsenen (24 mm). Weiter zeigt die Tabelle, dass der Blutdruckfall mit zunehmendem Alter grösser wird, und dass diese Vergrösserung in einer gleichmässigen Kurve von einer 5-Jahresgruppe zur andern und von den ältesten Kindern zu den Erwachsenen verläuft. Mithin besteht hierbei ein geringerer Unterschied bei Erwachsenen und Kindern im Nachtdruck (20 mm), als im Tagdruck (26 mm). Die nachgewiesene *gleichmässige* Steigerung des Blutdruckabfalles von Altersgruppe zu Altersgruppe kann dafür sprechen, dass dieses Verhalten gesetzmässig ist, und nicht das Resultat von Fehlmessungen. Die Möglichkeit, dass der *Tag*druck für erwachsene Männer fehlerhaft relativ zu hoch gefunden worden sein kann, wurde jedoch oben betont. Immerhin ist sicher, dass der Nachtdruck bei Kindern, wenn auch weniger, als der Tagdruck, doch nach derselben gleichmässigen Kurve durch die Jahre bis zur Pubertät ansteigt. Die allgemeine Annahme findet also auch in diesen Untersuchungen ihre Stütze, »dass die Vermehrung des Blutdrucks in den Wachstumsjahren im Verhältnis steht zum allgemeinen Körperwachstum und der damit aufs engste verbundenen Steigerung der Blutmenge im Organismus, Ausdehnung des Gefässsystemes und Vermehrung der Grösse des Herzens» (E. WIKNER (57). Wenn freilich WIKNER diese Blutdrucksteigerung während des Wachstums als Beweis benutzt dafür, dass die am Erwachsenen nachzuweisenden Blutdruckdifferenzen durch dieselben Faktoren (namentlich die Herzgrösse) bedingt würden, so zeigen meine oben besprochenen Untersuchungen an Erwachsenen, dass dies nicht angeht. Es muss nämlich ein Wesensunterschied vorhanden sein zwischen den am Erwachsenen, und den bei den Heranwachsenden nachweisbaren Blutdruckdifferenzen: im Schlafe lassen sich die ersteren nicht nachweisen, die letzteren sind vorhanden.

Es ist in meinem Material kein Unterschied gemacht zwischen dem Nachtdruck der Knaben und der Mädchen; in Anbetracht der geringen Differenzen, um die es sich hierbei handeln müsste, sind in jeder Altersgruppe zu wenig Kinder untersucht worden, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können.

Kann man nun ebenso wie bei Erwachsenen für den Nachtdruck bei Kindern Normalwerte aufstellen? Dass der Tagdruck bei Kindern dieselben grossen individuellen Variationen aufweist, wie bei Erwachsenen, ist eine allgemeine klinische

Erfahrung. Unter anderen heben das TAVASTSTJERNA (52) und JENS BUGGE (6) hervor, welche fanden, dass die einzelnen Blutdruckwerte bei Kindern in derselben Altersklasse bedeutend (bis zu 50 mm) variieren, und dass diese Abweichungen vom Mittelwert, sowohl die abnorm hohen, wie tiefen Werte, ziemlich allgemein sind. Beide geben daher an, auf Grund ihrer Messungen nicht entscheiden zu können, ob ein Blutdruck im einzelnen Falle pathologisch oder normal ist. Ebenso findet HENSEN grosse Variationen von 80—150 mm (mit schmaler Manschette).

Die grössten Abweichungen vom Nachtdruckmittelwert, die ich in den drei 5-Jahrgruppen fand, betrugen, nach steigenden Alter geordnet, 4—12—2 mm. Da der Nachtdruck, wie gezeigt, mit dem Alter wächst, sollte man glauben, dass hier auch innerhalb jeder Altersgruppe sich verhältnismässig mehr Abweichungen von der Mittelzahl finden würden, als bei den Erwachsenen. Wie die angeführten Zahlen zeigen, ist dies nur der Fall in der Gruppe 6—10-jähriger, worin sich ausser der angeführten Abweichung von 12 mm noch verhältnismässig viele (9 von 15 untersuchten) von 5—10 mm fanden. In dieser Gruppe schien auch der Unterschied in der körperlichen Entwicklung grösser zu sein, als in den zwei anderen Gruppen, (Leider konnte das Gewicht nicht festgestellt werden.) Da die Abweichungen vom Mittelwert ebenso häufig über (bei den älteren) wie unter (bei den jüngeren) ihm lagen, muss man doch annehmen können, dass die Mittelzahl annähernd richtig ist. — Die in der Gruppe von 11—14 Jahren untersuchten Kinder wiesen so gut wie keine Abweichungen vom Mittelwert auf, und bei diesen war auch der Unterschied in der Körperentwicklung auffallend gering. So wies keines Anzeichen erreichter Pubertät.

In der Gruppe der 3—5-jährigen variiert der Nachtdruck zwischen 60 und 68 mm. Wir gehen daher davon aus, dass Nachtdruck über 80 mm eine Blutdruckerhöhung bedeutet. In der Gruppe von 11—14-Jahren sind die entsprechenden Werte 78—82 mm, und wir können daher gleicherweise 95 mm und darüber als sicher pathologische Erhöhung betrachten. Da innerhalb der Gruppe der 6—10-jährigen Werte zwischen 63 und 82 mm gefunden wurden, und mehrere Kinder mit ebenso hohem Nachtdruck, wie in der 11—14-Jahrgruppe, lassen wir deren obere Grenze auch für die jüngere Gruppe gelten. Nachtdrucke zwischen den hier fixierten oberen Grenzen und den in jeder Gruppe gefundenen Höchstwerten (also 70—79 mm für 3—5-jährige, und 85—94 mm für die älteren) müssen als zweifelhaft erhöht betrachtet werden. Die klinische Anwendung und Bedeutung dieser Normalwerte werde ich im Abschnitt über die akuten Glomerulonephritiden zeigen.

Ich hatte keine Gelegenheit, Kinder im Pubertätsalter von 14—16 Jahren zu untersuchen, und kann daher für dieses Alter keine Normalwerte aufstellen. TAVASTSTJERNAS (52) und BUGGES (6) Untersuchungen zeigen, dass Knaben, die die Pubertät passiert haben, ungefähr die Blutdruckswerte Erwachsener haben. Für Kinder in der Pubertät, deren körperliche Entwicklung im Ganzen sich der Erwachsener nähert, wird man daher kaum einen grossen Fehler begehen, die bei Erwachsenen geltenden Normalwerte zu benutzen.

d) Hat das Alter als solches beim Erwachsenen einen Einfluss auf den Blutdruck?

Die Frage, ob das Alter unter physiologischen Verhältnissen beim Erwachsenen ohne Mitwirkung pathologischer funktioneller oder anatomischer Veränderungen auf den Blutdruck einwirkt, kann man noch nicht als gelöst bezeichnen, obwohl hierüber sehr zahlreiche Untersuchungen vorliegen. Dass über diesen Punkt Uneinigkeit herrscht, worin diese besteht, und die Ursache für dies Auseinandergehen der Meinungen, soll versucht werden, in der folgenden Übersicht über die bisherigen Untersuchungen klargelegt zu werden.

TAVASTSTJERNA (52) fand bei seinen 180 Soldaten, im Alter von 22—25 Jahren, sowie bei 47 Männern höhern Alters bis zu 45 Jahren, dass der Blutdruck sich bis zum Alter von 40 Jahren konstant hielt. Später stieg er etwas, namentlich nach dem 70.ten Jahre. Doch kann er nicht dafür garantieren, dass sein Material rein physiologisch ist, namentlich was die Ältesten betrifft. WOLEY (58) hat mit Unterstützung anderer Ärzte 1,000 Individuen untersucht, die bei klinischer Untersuchung keine pathologischen Veränderungen aufwiesen, und fand ein gleichmässiges Steigen von 15—60 Jahren. Er hat von seinen Material Individuen mit einem Blutdruck von mehr als 160 mm ausgeschlossen, selbst wenn sie bei der Untersuchung keine Symptome irgend welcher Art darboten, da seiner Erfahrung nach diese Menschen über kurz oder lang Albuminurie bekommen. FAUGHT (8) beruft sich auf diese Untersuchungen und meint auch aus seinen eigenen Erfahrungen folgende Regel aufstellen zu können: Der Blutdruck steigt von 120 mm bei 20 Jahren mit 1 mm für jedes zweite Jahr bis zum Alter von 60 Jahren, wo er also dann um 140 mm liegen soll. GROEDEL (10) findet ebenso, dass der durchschnittliche Blutdruck mit den Jahren steigt, nach seinen Messungen 1 mm für jedes Jahr. Zu ähnlichen Resultaten kommt KLAUS HANSSEN (11), indem er eine gleichmässige Steigerung von einer 10-Jahresgruppe zur andern von der Pubertät an aufwärts nachweist, bei starker Steigerung für die ältesten. E. WIKNER hat sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt. Er hat zwar nur die Verhältnisse nach den 45-ten Jahre untersucht, wo er eine im grossen und ganzen mit den Jahren gleichmässige Steigerung nachweist, doch meint er, eine successive Blutdrucksteigerung schon von Pubertätsalter ab annehmen zu müssen. Er kennt WOLEYS und GROEDELS Resultate nicht, die ja gerade dies nachweisen sollten. Er argumentiert damit, dass die verschiedenen Verfasser den Zeitpunkt für die Blutdrucksteigerung bei alten Leuten in verschiedene, oft relativ zeitige Stadien verlegen. Ferner findet er für seine Vermutung einer solchen kontinuierlichen Steigerung auch im relativ jüngeren Alter eine Stütze in gewissen anatomischen Veränderungen, nämlich in der von SCHEEL (48) nachgewiesenen Streckung, Elasticitätsverminderung und Dilatation der Aorta, einem Process, der vom 20.ten Jahre an durch alle späteren Jahresklassen verfolgt werden kann, und weiter in dem von WILH. MÜLLER (citiert nach 57) gefundenen gleichzeitig kontinuierlich steigenden Herzgewicht. WIKNER selbst hat, wie erwähnt, namentlich den Blutdruck alter Leute untersucht und an 192 Männern und Frauen zwischen 50 und 80 Jahren eine im grossen und ganzen unterbrochene Blutdrucksteigerung gefunden. Er rechnete ebenso wie WOLEY nur fieberfreie Individuen mit normalen Urin, sufficienten Herzen und gutem Allgemeinzustand mit, wodurch er Sicherheit zu haben glaubt, dass das Material im grossen und ganzen physiologisch sei. Hierin kann ich ihm jedoch nicht zustimmen. Weder WIKNER noch irgend einer der vorher genannten Untersucher haben irgend wie Rücksicht genommen auf die nach dem Alter von 45—50 Jahren sehr häufig vorkommende Blutdrucksveränderung, die man allgemein als gutartige Hypertonie bezeichnet, und bei diesen Zustand lassen sich sehr oft — nach meiner Erfahrung in den meisten Fällen — abgesehen von der Blutdruckerhöhung keine Veränderungen an den Nieren oder dem Gefässsystem klinisch nachweisen, ein Zustand, der trotzdem von niemandem als physiologisch aufgefasst wird. Wenn es sich darum handelt, den Einfluss des Alters auf den Blutdruck zu beurteilen, kann man nicht, wie Bing (3) den Schluss ziehen, dass dieser Zustand, »die Arteriosclerose», im höheren Alter ein so häufiges Leiden sei, »dass man es nicht eliminieren darf». Dieser Zustand bleibt darum nicht weniger pathologisch, weil er eine allgemeine Krankheit ist, oder weil es schwierig ist, ihn vom physiologischen Zustand zu trennen. Wenn z. B. Woley die Grenze zwischen physiologischem und pathologisch erhöhtem Blutdruck auf 160 mm festsetzt, so ist diese Zahl ziemlich willkürlich gewählt, und er hat keine Gewähr dafür, dass Individuen mit einem Blutdruck von z. B. 130—160 mm nicht an gutartiger Hypertonie leiden. Im ganzen genommen, lässt sich die Frage nach dem Einfluss des Alters als solchem auf den Blutdruck bei älteren Individuen gar nicht eher beantworten, als bis man die Anfangsstadien der gutartigen Hypertonie zu diagnosticieren gelernt hat, oder bis man ganz allgemein weiss, von welcher Grenze an man einen Blutdruckwert als pathologisch erhöht rechnen soll. Sawada (46) deutet eine ähnliche Auffassung an und versucht, über diese Schwierigkeiten hinwegzukommen, indem er auf Grund seiner Erfahrungen 130 mm als den höchsten physiologischen Wert aufstellt. Aber die oben gegebenen Auseinandersetzungen über die physiologischen Blutdruckschwankungen zeigen, dass die Festsetzung einer solchen Grenze willkürlich ist und bleibt, selbst wenn sie verhältnismässig niedrig angesetzt wird, was der Verf. auch selber einräumt. Auch O. Scheel (47) scheint, nach seinen Resultaten zu urteilen, ähnlich vorgegangen zu sein, wie Sawada, ohne dass er jedoch sagt, welchen Grenzwert er benutzt. Im Gegensatz zu den andern findet er nämlich bei 175 Männern und Frauen, von denen 84 zwischen 51 und 90 Jahr alt waren, dass sich der Blutdruck bis zu einem Alter von 60—70 Jahren unverändert hält und danach erst etwas steigt; nach den Ergebnissen andrer Untersucher zu urteilen, sollte man glauben, dass er zu diesem Resultat nur gekommen sein kann, indem er die Hypertoniker, deren einziges Symptom die Blutdruckerhöhung gewesen war, ausnahm. Wenn in seinem Material alle alten Leute »mit normalen Nieren und Herzen» ohne Rücksicht auf den Blutdruck mitgerechnet sind, ist es daher wahrscheinlich, dass Scheels Resultat Zufälligkeiten seines Materials entspringt, das ja auch für einzelne Altersstufen spärlich ist.

Diese widersprechenden Auffassungen können wir folgendermassen zusammenfassen: Für das Alter von der Pubertät bis zu 40—50 Jahren haben einzelne keinerlei Blutdrucksteigerung gefunden: andere jedoch sind zum entgegengesetzen Resultat gekommen und haben eine successive Steigerung nachgewiesen, Ergebnisse, die gewisse mit dem Alter unaufhörlich zunehmende Veränderungen an Herz und Arterien erklären könnten. Bezüglich des vorgerückteren Alters haben die meisten eine successive Steigerung gefunden, während einige dagegen meinen, dass auch für dieses Alter sich der physiologische Blutdruck unverändert hält, jedenfalls bis zum Beginn des Greisenalters. Die Uneinigkeit in Bezug auf das vorgerücktere Alter findet zum Teil ihre Erklärung in einer verschiedenen Auffassung über die Grenzfestsetzung zwischen dem physiologischen und dem pathologisch erhöhten Blutdruck.

Im folgenden wollen wir sehen, ob die hier ausgeführten Messungen während des Schlafes irgendwie zu der Lösung dieser Frage beitragen können.

Ausser den oben besprochenen 64 Individuen von 16—45 Jahren, den »Jungen», wurden 58 ältere Patienten untersucht, — 32 Männer und 26 Frauen — von 46—90 Jahren, die »Alten».

Die Alten waren wegen der verschiedensten Leiden in Behandlung, wurden aber mit den gleichen klinischen Garantien und den gleichen Anforderungen an guten Schlaf ausgewählt, wie die Jungen. Die letzte Forderung schliesst natürlich eine relativ grosse Anzahl alter Leute aus, und das ist die Hauptursache dafür, dass das Material so spärlich geworden ist. Von den 58 Alten hatten 21—11 Männer und 10 Frauen — ständig einen Tagdruck von 141 mm oder zum Teil beträchtlich mehr: diese sind als Hypertoniker gerechnet und darum nicht mit den andern 37 zusammen in der nachstehenden Tabelle angeführt. Wieweit die gewählte Grenze (140 mm) zwischen erhöhtem und physiologischem Tagdruck richtig ist, lassen wir vorläufig dahingestellt. Dies spielt nämlich für die nachstehend geführte Überlegung keine grundlegende Rolle, ebenso wenig, wie dass für Männer und Frauen dieselbe Grenze gewählt wurde, wodurch sie auf alle Fälle für die Frauen relativ zu hoch angesetzt ist.

Tabelle IV.

	Männer				Frauen			
Alter	16—25	26—35	36—45	46—90	16—25	26—35	36—45	46—72
Zahl	12	10	12	21	11	12	7	16
Tagdruck	122	120	117	120	107	109	108	126
Nachtdruck . . .	**95**	**95**	**94**	**103**	**88**	**87**	**89**	**109**
Differenz	27	25	23	17	19	22	19	17

Wir ersehen aus der Tabelle, dass sich der Nachtdruck bei den Jungen von 10-Jahrgruppe zu 10-Jahrgruppe völlig konstant erhält.

Da dies nicht nur für den Durchschnittswert gilt, sondern — abgesehen von den oben besprochenen kleinen Variationen — ausnahmslos für alle, muss diese Feststellung bindende Schlüsse zulassen, wenn auch das Material nicht gross ist. Dass sich der Nachtdruck in dieser Periode konstant erhält, spricht am meisten dafür, dass die von einigen gefundene successive Steigerung des Tagdruckes nicht gesetzmässig ist.[1] (Wie man sieht, ist sie auch bei meinem kleinen Material nicht vorhanden, was jedoch nicht viel sagen will.) Wenn diese Steigerung vorhanden sein sollte, kann sie jedenfalls nicht auf anatomischen Veränderungen des Herzens oder der Gefässe beruhen, da diese Faktoren sich gegebenen Falls auch während des Schlafes geltend machen würden. Nach dem, was oben über die Ursachen des Blutdruckfalles im Schlafe gesagt wurde, müsste eine solche Steigerung ihre natürlichste Erklärung finden in einer mit dem Alter zunehmenden, rein funktionell bedingten und nur im wachen Zustande vorhandenen Vermehrung der Tonus in den peripheren Arterien.

Betrachten wir nun die Alten, so zeigt uns die Tabelle, dass diese im Durchschnitt einen deutlich erhöhten Nachtdruck haben, eine Steigerung im Verhältnis zu den Jungen, die bei den Frauen (20 mm) grösser ist, als bei den Männern (9 mm), und die, wenn auch nicht gross, doch, gegen den im früheren Alter ganz konstanten Nachtdruck gehalten, bemerkenswert ist.

---

[1] Nachdem dies geschrieben war, hat WALTER C. ALVAREZ (Arch. of int. med. V. 26 No. 4 Okt. 1920) die Ergebnisse einer Blutdruckmessung bei 8737 Studenten und 1,000 Sprechstundenpatienten veröffentlicht. Bei diesem grossen Material findet er weder bei Männern, noch bei Frauen irgend eine deutliche Drucksteigerung bis zum 40:ten Lebensjahre.

Übrigens geht aus meinem Material hervor, dass diese Steigerung des Nachtdruckes sich schon in der Altersgruppe von 46—55 Jahren geltend macht, indem die 11 untersuchten Männer dieser Altersklasse einen Nachtdruck von 106 mm hatten, und die 6 Frauen einen solchen von 104 mm — also 12, bezw. 15 mm. Steigerung. Betrachten wir nun die Alten einzeln, so finden wir im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Jungen, dass die Werte für den Nachtdruck sehr stark, nämlich von 85—132 mm variieren. Gehen wir nun aus von den für die Jungen aufgestellten Normalwerten, so können wir den Nachtdruck der Alten in folgende Gruppen einteilen: 15 normale, 13 leicht, und 9 sicher erhöhte Nachtdrucke. Hieraus können wir schliessen, dass ein dem Normalwert für die Jungen entsprechender Nachtdruck bei Alten sich verhältnismässig häufig findet. (Man kann bei dem spärlichen Material keine allgemeingültigen Schlüsse ziehen betr. die relative Häufigkeit.) Des weiteren muss bemerkt werden, dass dieser normale Nachtdruck sich ganz häufig bei den ältesten Leuten, über 65 Jahre, findet. Da die Alten, wie gesagt, Individuen mit gutem Allmeinzustand waren, bei denen speciell blutdruckerniedrigende Faktoren allem Urteil nach sich nicht geltend gemacht haben, müssen wir annehmen können, *dass das Alter als solches auch bei den Alten keine Erhöhung des Blutdruckes bewirkt, und dass die für die Jungen aufgestellten Normalwerte auch für die Alten Gültigkeit haben.* Dies wird des weiteren dadurch bekräftigt, dass sich der Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür führen lässt, dass die Alten mit sicher erhöhtem Nachtdruck wirklich einen pathologisch veränderten Blutdruck haben, der als beginnende Hypertonie aufgefasst werden muss. Hierüber soll in einen späteren Abschnitt des Näheren die Rede sein.

e) Der diastolische Druck,

der, soweit ich sehen kann, früher nicht während des Schlafes untersucht worden ist, wurde bei 52 Individuen gemessen (30 Männern und 22 Frauen), und zwar zugleich mit dem systolischen Druck auf die oben besprochene Weise, und mit folgendem Ergebnis: Während der systolische Blutdruck bei diesen Individuen durchschnittlich einen Fall von 112 auf 91, also um 21 mm aufweist, fällt gleichzeitig (in derselben Nacht) der diastolische von 68 auf 65, also nur um 3 mm. Hieraus geht hervor, dass der Pulsdruck (systolischer minus diastolischem Druck) stark abnimmt, im Durchschnitt von 44 auf 26 mm.

Die Untersuchung des diastolischen Druckes ist mit viel grösseren Fehlern behaftet, als die Messung des systolischen, was auch sicher der Grund dafür ist, dass in einzelnen Fällen sich Abweichungen von den angeführten Mittelwerten fanden. So wurde der diastolische Druck nicht selten unverändert gefunden, oder sogar im Schlafe etwas höher, trotz des wie gewöhnlich gefallenen systolichen Druckes. Die Abweichungen von der Mittelzahl sind jedoch nie besonders gross, und die überwiegende Anzahl der Untersuchten zeigt diesen folgende Veränderungen aller Werte. Bei allen ohne Ausnahme nimmt der Pulsdruck ab. Wir können daher davon ausgehen, dass die Mittelzahlen Ausdruck eines gesetzmässigen Verhaltens sind, und als eine generelle Regel aufstellen, *dass während des Schlafes der diastolische Druck sehr wenig abnimmt — sowohl absolut, als auch im Verhältnis zum Fall des systolischen Druckes; und dass der Pulsdruck stark abnimmt.* Die klinische Beurteilung der Veränderungen im diastolischen Druck und Pulsdruck traf auf sehr verschiedenartige Auffassungen. Strassburger (50), der sich besonders mit dieser Frage beschäftigte, ist der Meinung, dass man in den Veränderungen des Pulsdruckes, und besonders in dessen Verhältnis zum systolischen Drucke, dem sog. *Blutdrucksquotienten*, ein relatives Maass für die Herzarbeit und den Widerstand in der Peripherie habe. Ist der Quotient mittelgross, so sind Herzarbeit und peripherer Widerstand in einem normalen Verhältnis aufeinander eingestellt, wird er grösser, so ist der Widerstand klein, nimmt er ab, verhältnismässig gross. Während der Blutdrucksquotient für den Tagdruck in den hier untersuchten Fällen 0,39 beträgt, ist er im Schlafe 0,29. Er nimmt also ab, was nach Strassburgers Schema bedeuten müsste, dass während des Schlafes der Widerstand in der Peripherie zunimmt. Wie oben besprochen wurde, müssen wir jedoch annehmen, dass im Gegenteil der periphere Widerstand im Schlaf abnimmt, was direkt aus den angeführten plethysmographischen Untersuchungen am Schlafenden hervorgeht. Die hier gefundenen Veränderungen im Blutdrucksquotienten zeigen daher meiner Meinung nach nur, dass man ihn nicht zu einer vergleichenden Beurteilung des Kreislaufs beim Wachen und beim Schlafenden benutzen kann. STRASSBURGERS Auffassung wurde auch von SAHLI (45), O. MÜLLER (38) und F. KLEMPERER (23) einer Kritik unterworfen, welche betonen, dass Pulsdruck und Blutdrucksquotient von der Beschaffenheit der Gefässwände abhängig sind, so zwar, dass Rigidität oder tonische Kontraktion, im übrigen unabhängig von Kreislauf, einen höheren Pulsdruck bedingen, als bei Normalen. F. KLEMPERER z. B. zeigte, dass der Pulsdruck bei einem Arteriosclerotiker doppelt so gross sein kann, als bei einem Normalen, ohne dass sich dabei eine andere Erklärung dafür finden lässt, als die rigiden Gefässwände. Es ist daher möglich, dass die im Schlaf nachgewiesene Veränderung des Verhältnisses zwischen dem systolischen und diastolischen Drucke verursacht wird durch eine gleichzeitig eintretende Erschlaffung des Tonus der Gefässwände, und damit in diametralem Gegensatz zu STRASSBURGERS Auffassung Ausdruck einer Verringerung des peripheren Widerstandes wird. Aber, wie SCHEEL (47) hervorhebt, unser Wissen von der Bedeutung der diastolischen Druckwerte ist noch allzu unsicher, um daraus sichere Schlüsse ziehen zu können.

II. Untersuchungen an Patienten mit pathologisch erhöhtem Blutdruck.

a) Der Blutdruck bei der gutartigen Hypertonie.

Symptomatologie und differentialdiagnostische Abgrenzung der gutartigen (primären, essentiellen) Hypertonie (Nierensclerose) gegenüber anderen Hypertonieen sind eingehend in VOLHARDS Monographie (55) behandelt, auf die verwiesen wird.

Hier wollen wir uns nur mit der Blutdruckerhöhung und einzelnen daran geknüpften Verhältnissen näher befassen.

Die Krankheit zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit vom *Alter*. Nach einer von VOLHARD und FAHR (55) ausgearbeiteten Statistik über 268 Fälle ist sie vor dem 40:ten Lebensjahre verhältnismässig selten (18 Fälle), gewöhnlicher zwischen 40 und 50 (46 Fälle), und am häufigsten und gleichmässig verteilt in den folgenden beiden Decennien (164 Fälle). Das Geschlecht spielt nach derselben Statistik keine entscheidende Rolle, doch umfasst sie etwas mehr Männer (149 Fälle), als Frauen (119 Fälle).

Das Krankheitsbild wird beherrscht von der Blutdruckerhöhung und den sie begleitenden Veränderungen am Herzen und Gefässsystem. Dies ist oft das einzige Symptom der Krankheit, und kann jahrelang bestehen, ohne dass sich der Zustand subjektiv oder objektiv veränderte. Der Grad der Blutdruckerhöhung ist verschieden. Werte über 200 mm sind häufig und wurden in der erwähnten Statistik in 102 von den angeführten 268 Fällen gefunden. Die Hypertonie kann *konstant* sein: dann hält sie sich längere Zeit hindurch auf demselben Niveau, mit nur geringen Schwankungen. In anderen Fällen ist sie auffallen *labil* mit grossen Schwankungen um 40—60 mm von Zeit zu Zeit. Als ein eigener Typ ist die *transitorische Hypertonie* aufgestellt worden (PAL 41, VOLHARD 55, AMBARD 1, A. ISRAEL 20, v. MONAKOW 33, O. SCHEEL 47, u. a.). Hierbei ist der Blutdruck eine kürzere oder längere Zeit hindurch hoch, fällt aber dann auf ein anscheinend physiologisches Niveau. Auf diesem kann der Blutdruck sich besonders unter passendem Verhalten, z. B. ruhigem Krankenhausaufenthalt, lange Zeit halten. Wie VOLHARD (55) betont, steigt er doch oft später zu der alter Höhe, wenn z. B. der Patient wieder den Anforderungen des täglichen Lebens ausgesetzt wird. Er neigt am meisten dazu, diese Formen als ein beginnendes Stadium der permanenten Hypertonie aufzufassen. AMBARD (1) findet bei der »Arteriosclerose» ebenfalls zwei Formen der Hypertonie, die transitorische und die permanente. Aber nach seiner Auffassung sind dies grundverschiedene Zustände, indem der transitorischen niemals, der permanenten stets ein Nierenleiden zu Grunde liege. Die Höhe der permanenten variiere je nach der augenblicklichen Ausbreitung und Intensität der Nephritis. Auch A. ISRAEL (20) meint, dass die transitorischen Hypertonieen keiner anatomischen Grundlage bedürfen, dass sie durch rein funktionelle Verhältnisse hervorgerufen werden können. O. SCHEEL (47) macht ebenfalls auf die Labilität bei der Hypertonie aufmerksam und führt dafür Beispiele an. Diese Labilität hat ihr Seitenstück in den grossen Druckvariationen, die wir bei Nephritiden sehen, und er deutet daher auch die Möglichkeit an, dass die Ursache der Variationen in den Nieren selbst zu suchen sei, deren Funktion zu jeder Zeit Schwingungen unterworfen ist, eine Auffassung, die sich also anscheinend mit der AMBARDS deckt.

Über das Anfangsstadium den Hypertonie wissen wir noch wenig, und die hierher gehörenden Fragen sind lebhaft diskutiert worden. Wohl am ersten beschäftigte sich hiermit v. BASCH (citiert nach 7), der gleichzeitig Blutdruckmessungen ausführte. Er unterscheidet Arteriosclerose und Angiosclerose. Die Arteriosclerose umfasst Fälle mit atheromatösen Veränderungen in den grossen Gefässen und normalem Blutdruck, während bei der Angiosclerose Veränderungen in den kleinsten Arterien und gleichzeitig erhöhter Blutdruck bestehen. Die Angiosclerose hat ein Vorstadium — die latente Form —, wobei nur Elasticitätsveränderungen in den kleinsten Arterien bestehen, jedoch keine strukturellen, anatomischen Veränderungen. Diese charakterisieren vielmehr das manifeste Stadium und zeigen sich klinisch durch Albuminurie, die daher zur Differenzierung des latenten und manifesten Stadiums der Angiosclerose benutzt wird. VON BASCH sucht also die beginnenden Fälle von den voll entwickelten Formen zu trennen auf Grund des Fehlens oder Vorhandenseins anatomischer Gefässveränderungen, und nicht durch Unterschiede im Verhalten des Blutdruckes, weil schon bei seiner latenten Angiosclerose deutliche Hypertonie vorhanden ist. Wie DUNIN (7) hervorhebt, sind diese Betrachtungen über Elasticitätsveränderungen der Gefässe rein hypothetisch und durch keinerlei klinische oder anatomische Tatsachen gestützt. HUCHARD (19) der freilich keine Blutdruckmessungen ausführte, sondern sich bezüglich der Blutdruckveränderungen im wesentlichen auf Pulsstudien stützt, kam zu ähnlicher Auffassung. Auch er stellt ein Vorstadium auf, die *Præsclerose*, die auf toxisch-alimentärer Grundlage entstehe, wobei er annimmt, dass ein beginnender Defekt in der Nierenfunktion, oft auch in der Leber, eine Rolle spiele. Die Blutdruckveränderungen werden durch einen Spasmus in den kleinen Arterien hervorgerufen und erscheinen oft als »hypertoni passagere» im Gegensatz zur »hypertoni permanente» bei der voll entwickelten Arteriosclerose mit anatomischen Veränderungen in Gefässen und Organen. Die Gefässveränderungen sind sekundärer Natur, ein Abnutzungsphänomen, verursacht durch die Hypertonie. Eingehendere Studien über den Blutdruck selbst machte Pal (41). Er meint, dass die Hypertonie sich folgendermassen entwickle: Bei vielen Menschen sieht man vorübergehende Drucksteigerungen, teils infolge nervöser Reizungen, oder vielleicht auch hervorgerufen durch gewissen Giftwirkungen (vor allem gastrische Krisen, angina pectoris, Eklampsie, Bleikolik u. s. w). Solche Stunden oder Tage dauernde Blutdruckerhöhungen nennt er »pressorische Gefässkrisen». Die permanenten Hypertonieen entwicklen sich nun auf Grundlage dieser vorübergehenden Steigerungen, wenn diese schnell und oft hintereinander kommen. Während das Blutdruckniveau zwischen den Krisen — der Grundwert — im Anfang die physiologische Grenze erreicht. steigt es später allmählich; auf diese Weise wird die Hypertonie schliesslich dauernd. Extrasteigerungen können auch weiter bestehen, nachdem die Hypertonie permanent geworden ist. Diese Blutdrucksteigerungen werden begleitet von gewissen Symptomen lokaler und allgemeiner Natur, die sie zum grossen Teil auch bedingen. Die Symptome stellen sich jedoch bei den verschiedenen Patienten bei höchst variierenden Graden der Blutdrucksteigerung ein. Derselbe Blutdruckwert kann von dem einen gut vertragen werden, beim andern kritische Erscheinungen hervorrufen. Daher glaubt er, dass die Festsetzung einer fixen Grenze nach oben für den physiologischen Blutdruckwert nicht möglich ist: »eine solche Grenze würde nur die Entwicklung klinischer Blutdruckstudien hemmen». Diese Überlegung erscheint wenig haltbar. Es ist doch eine alltägliche Erfahrung, dass Patienten sehr hohe Blutdruckwerte haben können, z. B. über 200 mm, was wohl niemand mehr physiologisch nennen wird, ohne eine Spur sonstiger Symptome zu bieten. Man kann nicht Symptome, deren Ursachenverhältnis zur Blutdrucksteigerung mehr oder weniger zweifelhaft ist, zur Entscheidung der Frage benutzen, ob diese Steigerung pathologisch ist oder nicht. Im Gegenteil muss betont werden, dass das Anfangsstadium der gutartigen Hypertonie nach dem heutigen Stand unseres Wissens darüber, erst dann klinisch diagnosticiert werden kann, wenn wir die physiologischen von den pathologisch erhöhten Blutdruckwerten abzugrenzen lernen. Denn es kann kaum ein Zweifel darüber sein, dass die Blutdrucksteigerung am häufigsten das erste klinische Symptom dieser Krankheit ist, das viele Jahre hindurch alleine bestehen kann. Die klinischen Erscheinungen seitens des Herzens, der Nieren und der Gefässe lassen sich erst später nachweisen. (Vergl. Volhards Monographie 55). Volhard sagt über unser mangelhaftes Wissen betr. der ersten Stadien dieser Krankheit: »Auf die Frage nach dem *Beginn* der arteriosclerotischen Veränderungen in den Nierengefässen, nach den ersten Anfängen der Hypertonie, ob sie sich zunächst in abnorm starken Gefässreaktionen überhaupt äusserst, ob sie als transitorische Blutdrucksteigerung beginnt, wieviel Zeit vergeht von der ersten bleibenden Erhöhung des Blutdrucks bis zur habituellen Hypertonie von ca. 180—200 mm Hg. und wieviel von da bis zum Ende, *auf alle diese Fragen wissen wir noch keine Antwort zu geben.*»

Das hier untersuchte Material umfasst 25 Fälle gutartiger Hypertonie.[1] Die Diagnose stützt sich, ausser auf die gewöhnliche Anamnese und klinische Untersuchung, auf eine in den meisten Fällen ausgeführte Kontrolle der Nierenfunktion und des Rest N im Blutserum nach der unten (bei Besprechung der akuten und chronischen Glomerulonephritiden) beschriebenen Methode. Diese Funktionsprüfungen ergaben nie wesentliche Abweichungen vom Normalen, wie es bei diesem Zustand gewöhnlich der Fall ist, ausgenommen in den Fällen, wo Anzeichen einer Herzinsufficienz vorlagen. Von den Untersuchten hatten 4 deutliche Symptome von Asystolie. Alle diese, nebst noch zwei andern, hatten dauernde Albuminurie, jedoch niemals stark. Bei den übrigen enthielt der Urin keine, oder nur vorübergehende Spuren von Albumen. Da die Asystolien ein von den anderen abweichendes Verhältnis zwischen Tag- und Nachtdruck aufweisen, soll hier von ihnen abgesehen werden. Die übrigen 21 Hypertoniker sind in Tabelle V nach

Tabelle V.

Zahl	21	10	11
Tagdruck	(alle) 141—215	161—215	141—160
Durchschnitt	169	185	154
Nachtdruck	131	137	126
Differenz	38	48	28

---

[1] Abgesehen von den Veränderungen des Blutdrucks und dem hier gesagten bieten diese Fälle nichts von besonderem Interesse für die Darstellung. Eine detaillierte Kasuistik wird daher nicht gegeben.

der Höhe des Tagdruckes geordnet. Ebenso, wie bei den oben besprochenen Untersuchungen ist der niedrigste Tag- und Nachtdruck der Berechnung zu Grunde gelegt.

Die Tabelle gibt keinen vollständigen Eindruck davon, wie gross der Blutdruckfall innerhalb 24 Stunden sein kann. Ein Fallen um 60 mm ist keine Seltenheit, — der höchste notierte Fall beträgt 95 mm und zweimal ist ein Fall um 85 mm im Laufe von 1/2 bis 1 — stündigem Schlafe verzeichnet (vergl. Kurve 3). Der Allgemeinzustand der Patienten war dabei ausgezeichnet. Bei 11 Patienten war in der Periode, in der der Tagdruck 170 mm oder darüber betrug, der Blutdruckfall durchschnittlich 58 mm. Da es aus der Tabelle nicht hervorgeht, muss noch betont werden, dass mehrere der Untersuchten eine bedeutende Hypertonie hatten. Bei 4 Patienten lag der Blutdruck ständig über 200 mm.

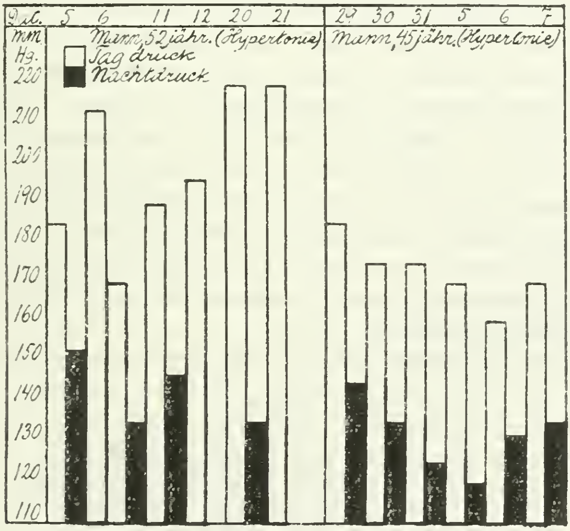


Fig. 3.

Aus der Tabelle wird man ersehen, dass *der Blutdruckabfall bei Hypertonikern bedeutend grösser ist, als bei Normalen, und dass der Blutdruckfall mit steigendem Tagdrucke wächst.*

Die bei Normalen während des Schlafes nachgewiesene Tendenz zur Ausgleichung der Differenzen im Tagdrucke macht sich also auch bei den Hypertonikern geltend. Dies wird vielleicht noch deutlicher bei vergleichender Betrachtung einzelner Beispiele: Martha J. 70 Jahre, Tagdruck 235, Nachtdruck 145 mm, Alfred R. 62 Jahre, Tagdruck 157, Nachtdruck 136 mm. Also grosser Unterschied im Tagdruck, kleiner im Nachtdruck. Auch beim Verfolgen einzelner Blutdruckkurven von Zeit zu Zeit können wir beobachten, wie unabhängig im grossen und ganzen die Höhe des Nachtdruckes von der des Tagdruckes ist. Beispiel: Jul. G. 52 Jahre (vergl. Kurve 3) $^{11}/_{10}$. Tagdruck 170, Nachtdruck 135 mm: $^{20}/_{10}$. Tagdruck 220, Nachtdruck 135 mm. Im nächsten Beispiel ist der Nachtdruck sogar höher an den Tagen, an denen der Tagdruck am niedrigsten ist, was nicht selten vorkommt: Harald H. 42 Jahr: $^{30}/_{9}$. Tagdruck 175, Nachtdruck 125 mm: $^{6}/_{10}$. Tagdruch 160, Nachtdruck 137 mm.

Das Sinken des Blutdruckes findet sich in allen Fällen, ob nun der Tagdruck labil, oder ob er stabil ist. Doch ist die Grösse des Falles sehr verschieden, nicht nur von einem Patienten zum andern, sondern auch bei derselben Person an verschiedenen Tagen. Namentlich bei stabilem und wie es scheint, hohem Tagdruck, aber auch bei anderen, kann der Blutdruck in einzelnen Nächten nur wenig fallen, in anderen Nächten wieder bedeutend mehr: vermutlich besonders von der Tiefe des Schlafes abhängig. Bei einzelnen Fällen musste ich Nacht für Nacht untersuchen, bis es mir glückte, einen Blutdruckfall nachzuweisen, der so gross war, wie bei den meisten andern ganz allgemein.

Als Beispiel solcher Fälle gebe ich hier einige Blutdruckkurven:

	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
Martha J. 70 Jahr	12. 2. 20	236	190	46
	13.	215	202	13
	15.	230	*145!*	85
	20.	230	180	50
	23.	?	150	
Ingeborg J. 65 Jahr . . .	2. 1. 20	197		
	3. 1.	205	170	35
	5. 1.	200	190	10
	6. 1.	192	*145!*	47

Die Kurve 3 gibt ein Beispiel von hohem Tagdruck, wo der maximale Blutdruckfall öfters vorkommt.

Der höchste notierte Minimalwert für den Nachtdruck ist 150 mm. Bei allen andern ist er 145 mm und darunter. *Bei den hier untersuchten Fällen von Hypertonie fällt also der Blutdruck im Schlafe bis auf ein Niveau, das bei oder unter der oberen Grenze für den physiologischen Tagdruck liegt, aber dieses Niveau liegt stets über (in den meisten Fällen 20—50 mm) dem früher gefundenen Normalwert für den Nachtdruck.*

Dieser hier bei der Hypertonie gefundene Blutdruckfall kann wohl nur durch die Annahme erklärt werden, dass die Blutdruckerhöhung funktionell bedingt ist, womit die alte, zuerst von JOHNSON (cit. nach 55) in den 50-er Jahren aufgestellte Theorie gestützt wird, die jetzt von den meisten anerkannt ist, dass abnorme Kontraktionszustände in den kleinen Arterien die Blutdruckerhöhung verursachen. Ebenso ist man sich jetzt einig darüber, dass diese funktionellen Veränderungen in den Gefässen durch das vasomotorische Nervensystem vermittelt werden müssen. Der hier bei der gutartigen Hypertonie gezeigte grosse Blutdruckfall muss also als der Ausdruck eines hohen Grades von vasomotorischer Labilität aufgefasst werden. Während FR. MÜLLER (cit. nach 28) sich dahin ausgesprochen hat, dass bei der Hypertonie der vasomotorische Apparat ständig gereizt sei, so dass ein *chronischer Gefässkrampf* entstehe, betont KREHL (28) dass ein solcher, jahrelang bestehender Krampfzustand nicht mit den allgemeinen physiologischen Grundsätzen vereinbar sei. Es spricht daher *von einer erhöhten Einstellung der vasomotorischen Centra* mit dem Resultat eines erhöhten peripheren Gefässtonus. Am meisten stimmt wohl PÄSSLERS (42) Modification der Krehlschen Theorie mit meinen Ergebnissen zusammen. Nach seiner Meinung befindet sich bei der Hypertonie der vasomotorische Apparat in einem Zustand *erhöhter Reizbarkeit* gegenüber physiologischen Reizen, was er damit begründet, dass der Blutdruck von Nephritikern bei ganz geringen Reizen, namentlich psychischer Art, mit Steigerungen über das gewöhnliche Niveau reagiert. Damit wird am natürlichsten erklärt, warum der Druck am Tage hoch ist, wenn sich die physiologischen Reize stark geltend machen, und niedrig im Schlafe, wenn diese Einflüsse ganz oder teilweise zu wirken aufhören. Man hat auch früher schon die allgemein bekannte Labilität des Tagdruckes bei der Hypertonie benutzt für die Theorie von den Gefässkontraktionen als Ursache der Blutdruckerhöhung. Dieser Zusammenhang wurde ausser von KREHL (28) auch stark betont von A. LOEB (31), A. ISRAEL (20), v. MONAKOW (33) und anderen, und kürzlich bezüglich der akuten Nephritiden von MOOG und SCHÜRER (34). Da der Blutdruckfall im Schlafe grösser und eine weit konstantere Erscheinung ist, als der, den man gelegentlich am Wachen beobachten kann, so geben diese Untersuchungen dieser Überlegung grösseres Gewicht.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, dass der Wert für den Tagdruck ein mehr zufällig variierendes Symptom ist, als manche Kliniker anzunehmen scheinen. Wenn wir uns daran erinnern, dass Hypertoniker den selben Wert für den Nachtdruck haben können, während die Tagdrucke an den Abenden vorher grosse Unterschiede zeigen, oder dass der Nachtdruck gerade am höchsten sein kann, wenn der Tagdruck am niedrigsten war, so beweist dies, dass der absoluten Zahl für den Tagdruck kein zu grosses klinisches Gewicht beigelegt werden darf, ausser in sofern, dass sie die Anwesenheit einer Blutdruckveränderung anzeigt. Es kann daher auch nicht berechtigt sein, aus Variationen im Tagdruck Schlüsse auf den funktionellen Zustand der Nieren zu ziehen, wie es AMBARD (1) tut. Oft wird die Höhe des Tagdruckes auch zur Beurteilung des Allgemeinzustandes angewandt, z. B. als Maassstab für den Erfolg einer Krankenhaus- oder Bäderbehandlung. Nach dem hier vorgebrachten hat dies Symptom in dieser Hinsicht einen sehr begrenzten Wert.

Die gutartige Hypertonie wird also anscheinend mehr durch die Vasolabilität, als durch den Grad der Blutdruckerhöhung charakterisiert.

ESKIE KYLIN (Göteborg) hat in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit dieselbe Auffassung geltend gemacht auf Grund von Messungen morgens und abends.

Wenn JANEWAY (22) an einer statistisch bearbeiteten grossen Privatklientel gefunden hat, dass »the exact hight of the blood-pressure has very little prognostic value», so stimmt das mit den hier geltend gemachten Gesichtpunkten überein.

Was die Ursache für diese abnormen Gefässkontraktionen angeht, die eigentliche Pathogenese, so sei nur kurz angegeben, dass sich hier zwei principielle Auffassungen gegenüber stehen. Die eine, mit VOLHARD und FAHR, E. ROMBERG, SCHLAYER u. a. an den Spitze, hält die Hypertonie für hervorgerufen durch eine Nierenerkrankung mit elastisch-hyperplastischer Intimaverdickung in den kleinen Nierengefässen als anatomischem Substrat. Die Nierenerkrankung ist immer bei der Hypertonie vorhanden, wenn sie sich auch, wie es oft der Fall ist, klinisch nicht manifestiert. Man denkt sich die Auslösung der Hypertonie von der Niere aus, nicht rein mechanisch nach Traube-Cohnheims Theorie, sondern mittels einer Reflexwirkung auf die peripheren Gefässe, möglicherweise unter Mitwirkung der Nebennieren. Die entgegengesetzte Auffassung, die sich im wesentlichen auf die anatomischen Untersuchungen von GULL und SUTTON, JORES, LÖHLEIN u. a. stützt, wird wohl von den meisten Klinikern vertreten (FR. MÜLLER, HUCHARD, PAL, MUNK u. a.) und geht davon aus, dass die Hypertonie primär sei im Verhältnis zu Nieren- und Herzkrankheiten. Die Krankheit ist nicht in erster Linie oder ausschliesslich an die Nierengefässe geknüpft, sondern eine universelle »Systemerkrankung», von der die Nierenaffektion nur eine einzelne Seite ist, die sich nicht notwendigerweise, aber doch oft nachweisen lässt. Nach dieser Anschauung ist die Genese der Hypertonie zusammengesetzter und nicht immer leicht bestimmbarer Natur, abhängig von verschiedenen Momenten, wie Alter, Geschlecht, Konstitution (Neuropathie, arthritis urica), Intoxicationen (unvernüftiger Kost, Blei) u. s. w. Da meine Resultate zu dieser Seite der Frage nichts beitragen können, habe ich keine Ursache, näher hierzu Stellung zu nehmen.

Dagegen können diese Untersuchungen beitragen zur Lösung des in Verbindung mit der Pathogenese der Blutdruckerhöhung oft discutierten Problems: Ist die Blutdrucksteigerung eine nützliche kompensatorische Reaktion seitens des Organismus, wodurch die Nierenarbeit erleichtert wird. oder ist sie ein schädlicher Vorgang, ein z. B. toxisch bedingtes Symptom der zu Grunde liegenden Krankheit?

So denkt sich BIER (2), dass die Urinsekretion das Resultat der Wirksamkeit nicht nur der Nieren, sondern auch des Herzens sei. Diese beiden Organe bilden eine funktionelle Einheit. Wenn die Nieren schrumpfen, so vermindert sich ihre Filtrationsfläche. Dies wird kompensiert — der Filtrationsdruck gesteigert — durch stärkere Herzarbeit, der Blutdruck steigt. Diese Anschauung greift also zu einer rein teleologischen Erklärung der Hypertonie. VOLHARD (55) fühlt sich immerhin angezogen von dieser Theorie, nur mit der Modificierung, dass das Bedürfnis des Organismus nach einer besseren Cirkulation, nicht nach besserem Filtrationsdruck der Nieren, das auslösende Moment sei. Auch STRAUSS (51), LOEB (31) und PÄSSLER (42) huldigen ähnlichen Anschauungen. Die Hypertonie ist ein regulatorischer, kompensatorischer Schutzmechanismus. Als Grund wird angeführt, dass die Hypertonie nur erscheint, wo die Nieren*circulation* speciell in den Gefässschlingen der Glomeruli leidet, und weiter, dass wir so oft bei Nephritiden bei fallendem Blutdruck abnehmende Diurese sehen. Dies passt auch zu VOLHARDS (55) Anschauung von den Nephritiden, wenn er annimmt, dass dabei die Nierengefässe der Sitz einer organischer Verengerung sind, die sehr schnell zu einer Verödung und Schrumpfung des Nierengewebes führen würde, wenn nicht die Hypertonie und die vermehrte Herzarbeit für eine bessere Circulation in den Nieren sorgte. Doch räumt er ein, oft Besserung der Diurese bei fallendem und umgekehrt Abnahme derselben bei steigendem Blutdruck gesehen zu haben. Wenn darum von anderen angeführt wird, dass die Diurese bei sinkendem Blutdruck fällt, so ist er der Meinung, dass unter beiden, anscheinend diametral entgegengesetzten Bedingungen die Verminderung der Diurese durch eine schlechtere Circulation in den Nieren infolge Herzinsufficienz verursacht wird. Aber, wie VOLHARD (55) sagt, klare Einsicht in diese Frage kann man erst erhalten, wenn es möglich war bei einem endarteritischen Process oder einer arteriosclerotischen Verengerung der Nierengefässe den Blutdruck dauernd herabzusetzen und einen solchen Fall mit einem zu vergleichen, bei dem die Blutdrucksteigerung weiter bestehen bleibt. Im gleichen Sinne müsste meiner Meinung nach ein Vergleich der Diurese am Tage, wenn der Blutdruck hoch ist. mit der Diurese während des Schlafes, wenn der Blutdruck niedrig ist, vom Interesse sein.

Zunächst wollen wir uns kurz mit dem Symptom der *Nykturie* beschäftigen, einer im Verhältnis zur Tagdiurese pathologisch vermehrten Nachtdiurese. QUINKE (44) machte zuerst darauf aufmerksam, dass bei Gesunden die Diurese am Tage grösser als in der Nacht ist, mit einem Verhältnis von ungefähr 100 : 25 bis zu 100 : 60, während dagegen der umgekehrte Zustand, die Nykturie, sich bei einigen Krankheiten, namentlich des Herzens und der Nieren, findet, sodass wir statt der angeführten Zahlen Verhältnisse bekommen von z. B. 100 : 144, 100 : 281. VOLHARD (55) wies nach, dass dies Symptom bei der Hypertonie sehr häufig ist. Er meint die Nykturie hierbei in den meisten Fällen hauptsächlich auf eine relative Herzinsufficienz zurückführen zu sollen, die er selbst in den Fällen vermutet, wo sich klinische Anzeichen einer solchen nicht nachweisen lassen. Auf Grund dieser relativen Insufficienz bewältigt das Herz seine Aufgabe während der Anstrengungen des Tages nicht vollständig, während die Insufficienz ganz oder teilweise mit der mit dem Schlafe eintretenden Ruhepause aufgehoben wird. Diese Auffassung findet er dadurch gestützt, dass die Nykturie geringer werden kann oder ganz schwinden, wenn der Patient zu Bett gelegt oder auf Trockendiät gesetzt wird. Dies trifft jedoch nicht immer zu. Ausserdem kann Nykturie jahrelang ohne Anzeichen einer Herzschwäche bestehen. Für diese Fälle stellt er daher eine vasculäre Hypothese auf, die davom ausgeht, dass im Schlafe eine Erschlaffung des Gefässtonus statt hat, die teils vermehrten Zustrom von Gewebeflüssigkeit zu den Blutgefässen bewirkt, teils eine lebhaftere Circulation in den Nieren, welche beiden Umstände vermehrte Diurese bedingen müssen. WIKNER (57) untersuchte diese Verhältnisse genauer und fand bei 46 alten Leuten (50 Jahre und älter) eine mit steigendem Blutdruck vermehrte Nykturie. Er ist der Meinung, dass die Nykturie im wesentlichen durch Nierenveränderungen hervorgerufen wird, nämlich einer durch die Nierensclerose verursachten Verlangsamung des Wasserausscheidungsvermögens der Nieren. Einen Grund, die Nykturie bei alten Leuten mit Hypertonie als Ausdruck einer mehr oder weniger latenten Herzinsufficienz aufzufassen, kann er nicht finden. Bei Herzkranken mit relativer Insufficienz finden sich nämlich verhältnismässig niedrige Zahlen für die Nachtdiurese.

Auf die später besprochene Weise habe ich bei 13 nicht besonders ausgewählten Fällen der hier untersuchten Hypertoniker das Verhältnis von Tag- zu Nachtdiurese durchschnittlich = 100 : 150 gefunden, während der Blutdruckfall durchschnittlich 40 mm betrug (von 170 auf 130 mm). Da für diese Berechnung der niedrigste Tag- und Nachtdruck benutzt wurden, wird der Blutdruckfall in Wirklichkeit in der Regel grösser sein. — Trotzdem die Nieren also am Tage unter bedeutend höherem Drucke arbeiten, als in der Nacht, secernieren sie dann doch eine viel reichlichere Urinmenge. Diese Beobachtung macht es schwer, die Auffassung aufrecht zu erhalten, dass die Blutdruckerhöhung hierbei als kompensierender Faktor auf die Nierenfunktion wirke, indem er die Diurese vermehre. Jedenfalls tritt diese Wirkung nicht in Erscheinung, sodass der Einfluss des Blutdruckes auf die Nieren in dieser Richtung nicht besonders wirksam sein kann. Wenn irgend ein Ursachenverhältnis zwischen diesen gleichzeitigen Veränderungen in Diurese und Blutdruck besteht, so liegt es hiernach viel näher, die Blutdruckerhöhung am Tage als eine Hinderung der Diurese anzusehen. Dann könnte man sich die Nykturie in Übereinstimmung mit VOLHARDS oben erwähnter vasculären Hypothese so erklären, dass die gleichzeitig mit dem Sinken des Blutdruckes eintretende Erschlaffung des Gefässtonus die höhere Diurese während des Schlafes verursacht. Nun fand ich jedoch an einem Teil später zu besprechender Fälle (vergl. Kasuistik 1—25 und Tab. VIII), die als beginnende Hypertonieen mit niedrigem Tagdruck aufgefasst sind, deutliche Nykturie, trotzdem der Blutdruck sich in diesen Fällen durch sehr geringen Fall während des Schlafes auszeichnete. Bei diesen Patienten kann daher die Nykturie nicht als Folge des Blutdruckfalles und daraus resultierendem herabgesetzten Gäfässtonus erklärt werden, und wir müssen daher annehmen, dass Blutdruckabfall und Nykturie auch bei Hypotonikern im übrigen nur gleichzeitige Erscheinungen ohne Ursachenzusammenhang sind.

Noch deutlicher kommt die oben erwähnte Unabhängigkeit des Nachtdruckes vom Tagdruck in einer Reihe von Fällen von *transitorischer Hypertonie* zum Vorschein. Bei diesen hatte der Tagdruck im Beginn der Untersuchung mehr oder weniger über der gewählten Grenze von 140 mm gelegen, fiel aber später unter sie. In die gleiche Gruppe kamen die Fälle, bei denen der Tagdruck so *labil* war, dass er bald über, bald unter dem Grenzwert von 140 mm lag. Von solcher transitorischer und labiler Hypertonie wurden 11 Fälle (Kasuistik 1—11) untersucht. Als gemeinsame und höchst bemerkenswerte Eigenheit dieser Fälle sehen wir, dass *der Nachtdruck sich ungefähr unverändert hält, in jedem Falle bedeutend über dem, dem Normalwerte für den Nachtdruck entsprechenden, Niveau, ob nun der Tagdruck über oder unter dem obersten* *physiologischen Grenzwerte liegt.* Wenn also der Tagdruck bei diesen Fällen innerhalb der physiologischen Grenzwerte liegt, so ist der Blutdruckfall viel geringer, als wenn der Tagdruck hoch ist. Der niedrigste hierbei gefundene Nachtdruck war 110 mm bei einer Frau, also 22 mm höher als der normale Wert. Durchschnittlich ist in diesen 11 Fällen der Minimalwert des Nachtdruckes für Männer 29 mm und für Frauen 34 mm höher, als die oben aufgestellten Normalwerte. Der Nachtdruck dieser Individuen steht also dem Nachtdruck der Hypertonie näher, als den für Normale aufgestellten Werten, selbst wo der Tagdruck innerhalb der physiologischen Grenzen liegt.

Es spricht vieles dafür, dass die Steigerung des Tagdrucks vom latenten zum voll entwickelten Stadium der Hypertonie, z. B. von 140 auf 180 mm und darüber, schnell, vielleicht plötzlich, vor sich geht. Da die Steigerung nach dem oben ausgeführten als auf reflektorisch ausgelöster Gefässkontraktion beruhend angenommen werden muss, ist dies auch vollkommen verständlich. Ich konnte jedenfalls in keinem Fall einen *successiven* Übergang, bei steigendem oder sinkendem Tagdruck, beobachten. Doch könnte dies darauf beruhen, dass meine Messungen nicht oft und nicht regelmässig genug ausgeführt wurden. Die labilen Hypertonien, wie z. B. Fall 3, zeigen jedenfalls, dass Steigerung und Fall schnell erfolgen können. Auch die Erfahrung F. Munks (37) scheint darauf hinzudeuten, dass der Übergang rasch ist. Er macht darauf aufmerksam, dass, wenn die Kranken wegen der durch die Hypertonie verursachten Beschwerden den Arzt aufsuchen, die mittelhohen Blutdruckwerte von 160—180 mm verhältnismässig selten sind, Werte von 200 mm häufig. Nach seiner Meinung zeigt diese Erfahrung, dass die Hypertonie sich wahrscheinlich schnell entwickelt.

Diese Beobachtungen bei der transitorischen und labilen Hypertonie geben uns die Erklärung für das Verhalten des Blutdruckes bei den Individuen, *bei denen sich der Tagdruck ständig innerhalb der physiologischen Grenzwerte hält, bei denen aber der Blutdruckfall im Schlafe so gering ist, dass der Nachtdruck erhöht ist; an solchen Fällen kamen 9 zur Beobachtung* (Kasuistik 12—20). Der durchschnittliche Minimalwert der Nachtdrucke liegt bei diesen für Männer 23 mm, für Frauen 30 mm über den Normalwerten. Auch hier wird das Niveau des Nachtdruckes oft näher an dem der Hypertoniker liegen, als an dem Normaler. *Da die Blutdruckerhöhung hier also nur bei Messung des Nachtdruckes erkannt werden kann*, und die Hypertonie danach am Tage latent ist, möchte ich vorschlagen, diesen Zustand als *das latente Stadium der gutartigen Hypertonie* zu bezeichnen.[1]

Diese Patienten haben also, wie die angeführten Werte für Tag und Nachtdruck (Fall 12—20) zeigen, einen sehr geringen Blutdruckfall während des Schlafes. Der Blutdruckfall übersteigt in der Regel nicht 15 mm, doch kann er auch ganz ausbleiben, und ist in jedem Falle bedeutend kleiner, als bei Normalen. *Die bei den höheren Graden von Hypertonie nachgewiesene Labilität des Blutdruckes ist also hier von einem gewissen Grad von Stabilität abgelöst.* — E. KYLIN zeigte in der oben erwähnten Arbeit ein entsprechendes Verhalten der Morgen- und Abendwerte des Blutdrucks, indem die Blutdrucke bei den geringeren Graden von Hypertonie in der völligen Ruhe des Krankenhausaufenthaltes sich auf ein Gleichgewichtsniveau einstellen, das sehr oft bei der obersten Grenze der physiologischen Werte liegt.

Wenn wir, wie oben gesagt, sehen, dass dies latent hypertonische Stadium dem vasolabilen hypertonischen Stadium zum Teil vorangehen, teils es ablösen kann, so liegt es nahe, auch hier die Blutdruckerhöhung zu erklären als Folge funktioneller Störungen in den Arterien. Man muss sich die Gefässe in einem verhältnismässig stabilen Kontraktionszustand befindlich denken, wodurch der Gefässtonus bis zu einem gewissen Grad unverändert gehalten wird. So gesehen, muss also die Erhöhung des Nachtdruckes durch funktionelle, und nicht durch anatomische Gefässveränderungen verursacht werden. — Hierfür spricht auch der Umstand, dass die Steigerung des Nachtdruckes auf dieselbe Weise vor sich zu gehen scheint, wie für den Tagdruck besprochen, — rasch, nicht successiv. So sehen wir bei Fall 23—25, die als *beginnende* latente Hypertonien aufgefasst worden sind, dass der Nachtdruck in der Regel erhöht ist, während er an einzelnen Tagen normale oder annähernd normale Werte zeigt. Wenn die Steigerungen ihre

---

[1] Die Bezeichnung »latente Hypertonie» wird oft auf Hypertonien angewendet, bei denen die Blutdruckerhöhung das einzige Symptom ist, und die Erkrankung latent bleibt, bis der Blutdruck gemessen wird. Da also die Hypertonie gar nicht latent ist, wenn nur der Blutdruck überhaupt gemessen wird, so kann diese Bezeichnung für diesen Zustand nicht aufrecht erhalten werden.

Ursache in anatomischen Gefässveränderungen hätten, müsste man eine successive Steigerung des Nachtdrucks erwarten.

Diese Beobachtungen finden sich auch gestützt in den von Romberg und Otfried Müller (44 a) ausgeführten plethysmographischen Untersuchungen an Arteriosclerotikern. Bei normalen Individuen fanden diese Untersucher, dass Eis, auf die art. brachialis appliciert, kontrahierend auf die Arterien des Armes wirkt, und dies einen deutlichen Ausschlag — eine Gefässreaktion — gibt, den die Plethysmogravenkurve registriert. Bei Patienten mit rigiden Arterien (Arteriosclerotikern) ohne Blutdruckerhöhung ist diese Gefässreaktion abnorm klein, »die Gefässe sind hypo- oder afunktionell», und zwar desto ausgesprochener, je verdickter die Gefässwände sind. Bei Hypertonikern dagegen, auch wenn die Gefässwände deutlich verdickt sind, sieht man eine abnorm starke Gefässreaktion, »die Gefässe sind hyperfunktionell». Da liegt die Annahme nahe, dass die Individuen, die »hypo- oder afunktionelle Gefässe» zeigten, sich im latent hypertonischen Stadium der Hypertonie befanden. Dann muss aber die geringe oder fehlende Gefässreaktion nach der oben hervorgehobenen Auffassung Ausdruck funktioneller, nicht anatomischer Gefässveränderungen sein. Wenn die Verf. zeigten, dass Hypertoniker trotz deutlicher Verdickung und Rigidität der Arterien eine abnorm starke Gefässreaktion haben, so scheint dies zu zeigen, dass der Ausschlag in der Plethysmographenkurve nicht vom anatomischen Bau der Arterien abhängig ist.

Dass dieses latente Stadium der Hypertonie ein bisher unbekanntes Stadium der Hypertonie bezeichnet, scheint deutlich aus den beobachteten Fällen transitorischer Hypertonie hervorzugehen, die den Übergang zwischen den voll entwickelten und den latenten Formen zeigen. Bei näherem Zusehen lässt sich auch nachweisen, dass der Tagdruck bei der latenten Hypertonie durchweg etwas hoch ist (siehe die Kasuistik), und sich oft 140 mm nähert. Auch die Minimalwerte für den Tagdruck liegen etwas höher als die entsprechende Zahl für normale Alte (durchschnittlich 10 mm höher bei Männern, 6 mm bei Frauen). Im Gegansatz zu Pal (41), der der Meinung ist, die Hypertonie komme zustande als Resultat von Extrasteigerungen bei einem sonst normalen Blutdruck, muss ich annehmen, dass sich eine permanente Hypertonie meist auf Grund eines latent hypertonischen Vorstadiums entwickelt. Die von Pal (41) beobachteten »pressorischen Gefässkrisen» sind höchst wahrscheinlich an Personen wahrgenommen, die die oben als transitorischen oder labilen Typus geschilderte Stufe in der Entwicklung erreicht hatten, bei welchem Zustand man bisher fälschlich voraussetzte, dass der Blutdruck normal sei, wenn nur der Tagdruck unter 130—140 mm lag. Die von AMBARD (1) betonte Auffassung, die transitorischen und die permanenten Hypertonien seien grundverschiedene Zustände mit verschiedener Genese, lässt sich nicht aufrecht erhalten. Diese Untersuchungen zeigen, dass sie meist Entwicklungsstufen desselben Leidens sein können.

Einen weiteren Anknüpfungspunkt finden wir im *Alter der Patienten.* Wie schon betont, beginnen die Hypertonien sich nach dem 40. Lebensjahre zu entwickeln und werden erst nach dem 50:ten Jahr eine allgemeine Erscheinung. Die jüngste der untersuchten transitorischen und latenten Hypertonien war 43 Jahre alt. *Hieraus können wir schliessen, dass sich dieser Zustand in der Regel nicht vor dem Alter findet, in dem die Hypertonien zur Entwicklung kommen.*

Dass diese Fälle latenter Hypertonie ein *beginnendes* Stadium der Hypertonie sind, ist eine naheliegende Auffassung, die für die transitorischen Hypertonien auch von VOLHARD (55) aufgestellt ist. Wenn auch die hier angeführte Zahl klein ist, scheint diese Auffassung doch durch die Zusammenstellung gestützt zu werden, die in Tabelle VII mit dem Alter der latenten und transitorischen Fälle einerseits und der permanenten Hypertonien auf der anderen Seite gemacht worden ist.

Tabelle VII.

	Latente und transitorische Hypertonien	Permanente Hypertonien
Anzahl der Fälle jünger als 60 Jahre	13	8
Anzahl der Fälle 60 Jahr und älter	7	13

Wir ersehen aus Tabelle VII, dass es fast doppelt so viele latente Hypertonien vor, als nach dem 60:ten Jahre sind, während das Verhältnis bei den permanenten fast genau umgekehrt ist. Die latente Hypertonie ist also in diesem Material am häufigsten in dem Alter, in dem sich die Hypertonien nach der allgemeinen Erfahrung entwickeln, und verhältnismässig seltener im höheren Alter, nachdem diese Entwicklung für die meisten Fälle vollendet ist. Wie weit dieses Verhältnis Allgemeingültigkeit hat, lässt sich natürlich auf Grund einer so kleinen Zahl nicht ausmachen.

Im übrigen treten in diesen Fällen *die klinischen Symptome* wenig hervor. Denken wir daran, dass die voll entwickelte Hypertonie jahrelang als einziges Symptom die Blutdruckerhöhung haben kann, »monosymptomatisch» ist, so kann man noch viel weniger in diesen beginnenden Fällen erwarten, bei klinischer Untersuchung Veränderungen nachweisen zu können. Von bemerkenswerten Symptomen können wir jedoch aus der Kasuistik zusammenfassen: Spitzenstoss in oder wenig ausserhalb der Mamillarlinie (Herzhypertrophie?) Fall 1 & 10); accentuierter zweiter Aortenton (Fall 1, 2, 6 & 14); Palpitationen oder Extrasystolen (Fall 1, 10 & 14); leichte Arbeitsdyspnoe (Fall 1, 2, 10 & 14); rigide geschlängelte Brachialarterien (Fall 4, 7, 8, 11 & 13); vorübergehend Spuren von Albumen (Fall 6, 8 & 10); leichtes Cruralödem (Fall 6, 11 & 12). Weiter sei erwähnt, dass 2 Diabetiker waren (Fall 18 & 19), was von gewissem Interesse ist, da Diabetes und Hypertonie häufig kombiniert sind (TH. C. JANEWAY 22). Bei 9 Patienten (einschliesslich den Diabetikern) wurden keine Symptome seitens der Nieren, Herzens, Gefässsystems beobachtet. Dies muss hervorgehoben werden als praktisch wichtige Erfahrung, dass also *in fast der Hälfte der untersuchten Fälle die Blutdruckveränderung das einzige und wahrscheinlich erste Symptom der Erkrankung war.*[1]

Die hier genannten Symptome sind bei der voll entwickelten Hypertonie ziemlich häufig; dass sie auch bei diesem latenten, und wie man sehen wird besonders beim transitorischen Vorstadium soweit allgemein sind, unterstüzt die Auffassung, dass wir es hier mit beginnenden Hypertonien zu tun haben.

Es muss jedoch zugegeben werden, dass die meisten dieser Symptome vieldeutig und so allgemein sind, dass ihr Vorkommen mehr zufällig sein kann. Daher richtete ich meine Aufmerksamkeit auf das Symptom der *Nykturie*, die, wie vorher ausgeführt, bei der voll entwickelten Hypertonie gewöhnlich ist. Wenn die Nykturie auch bei diesen Fällen von latentem Stadium der Hypertonie nachgewiesen werden konnte, würde dies dazu beitragen, meine Vermutung zu bekräftigen, dass wir es hier mit beginnenden Hypertonien zu tun haben. Wikner (57) fand bei seinem Material von Alten, bei 36 mit Blutdruck von 150 mm oder darunter ein Verhältnis von Tag- zu Nachtdiurese wie 100 : 100, dagegen bei 10 mit Blutdruck über 170 mm, 100 : 134. Ebenso untersuchte ich zusammen 51 Patienten, nämlich 20 Junge, unter 45 Jahr, die nach klinischer Untersuchung für in diesem Zusammenhang gesund angesehen wurden, ferner 6 Alte mit normalem Blutdruck, 12 mit latentem Stadium der Hypertonie (mit und ohne transitorischem Vorstadium) und 13 Hypertoniker. Von diesen zeigte niemand Anzeichen einer Herzinsuffizienz, und niemand hatte mehr als vorübergehende Spuren von Eiweiss im Urin. Der Tag rechnete von 6 Uhr morgens bis 9 Uhr abends. Alle wurden mindestens sieben Tage lang untersucht. Die meisten waren tagsüber auf; da dies ungefähr gleichviele in jeder Gruppe betrifft, ist es wohl nicht denkbar, dass dadurch sich das Verhältnis zwischen den Gruppen nennenswert verschoben hat. Dass die meisten tagsüber auf waren, muss der Grund dafür sein, dass hier die Nykturie ausgesprochener ist, als bei Wikners Material, bei dem die meisten bettlägerig waren. In Tabelle VIII ist das Resultat zusammengefasst.

---

[1] In wie weit die Blutdruckveränderung immer der im folgenden behandelten Nykturie vorausgeht, kann aus den hier angestellten Untersuchungen nicht beantwortet werden.

Tabelle VIII.

	Normaler Nachtdruck		Latente Hypertonie	Permanente Hypertonie
Zahl	20	6	12	13
Durchschnittsalter	22	63	58	62
Bei Tagdiurese = 100 ist die Nachtdiurese =	60	118	137	150

Wir sehen also, dass die latenten Hypertonien eine bedeutend stärkere Nykturie haben als die Alten mit normalem Nachtdruck, und dass die erstgenannten bezgl. des Grades ihrer Nykturie zwischen den Alten ohne Blutdrucksveränderungen und den Hypertonikern stehen — und zwar letzteren am nächsten. Aus der Kasuistik wird man ersehen, dass sowohl in Fällen mit, wie ohne transitorischem oder labilhypertonischem Vorstadium die Nykturie nachgewiesen wurde, und dass das Symptom fehlen (Fall 14) oder nur in leichtem Grade (Fall 4 & 8) vorhanden sein kann, wie es auch bei voll entwickelten Hypertonien der Fall ist. Aus der Tabelle VIII geht ferner hervor, dass die Nachtdiurese bei normalem Blutdruck mit dem Alter zunimmt. Da die latenten Hypertonien ein etwas niedrigeres Durchschnittsalter haben, als die permanenten, ist die Nykturie bei den ersteren noch auffallender.

Es muss betont werden, dass eine Blutdruckveränderung, wie die hier für das latente Stadium der Hypertonie beschriebene, bei längerem Bestehen notwendig am Herzen und den Gefässen ähnliche Veränderungen hervorrufen muss, wie wir sie bei der voll entwickelten Hypertonie sehen: Herzhypertrophie und Erweiterung und Elasticitätsverlust der Arterien nebst sclerotischen Veränderungen an den Gefässwänden. Während Herz und Gefässe beim Normalen bei beginnendem Schlafe unter einem Druck von 85—100 mm arbeiten, sind die entsprechenden Werte hier oft 120—140 mm, wie oben gesagt, ein Blutdruckniveau, das sich der Höhe des Nachtdruckes bei voll entwickelter Hypertonie nähert, oft sie erreicht. Es leuchtet ein, dass dieser Zuwachs im Druck von 20—40 bis um 60 % des Normalwertes im Verlauf der Nacht eine ansehnliche Mehrarbeit für das Herz bedeutet. Wenn man sich weiter erinnert, dass der Schlaf für die meisten nicht viel weniger als $^1/_3$ des Tages dauert, also auch des Menschenlebens im Ganzen, so kann man kaum die Bedeutung überschätzen, die diese Druckerhöhung in der langen Zeit für die genannten Verhältnisse bekommen muss. Dazu kommt noch, dass wie gesagt, der Tagdruck, wenn auch nicht viel, so doch etwas höher liegt, als bei Normalen, und zu Extrasteigerungen von kürzerer oder längerer Dauer neigt.

Von den Veränderungen, deren Vorhandensein bei latenter Hypertonie wir demnach annehmen müssen, ist *die Herzhypertrophie* das einzige Symptom, dass sich zutreffenden Falls klinisch mit einiger Sicherheit nachweisen lässt. Wie erwähnt, gehen meine Erfahrungen dahin, dass sich Herzhypertrophie bei den permanenten Hypertonien sehr selten mit den gewöhnlichen klinischen Methoden, Perkussion und Lokalisierung des Spitzenstosses, nachweisen lässt. JANEWAY (22) äussert sich in derselben Richtung. Man kann daher nicht erwarten, dass eine Herzhypertrophie bei latenten und transitorischen Hypertonien, bei denen sie sich, wie man annehmen muss, in ihrer ersten Entwicklung befindet, klinisch in Erscheinung treten soll. Wie gesagt, liessen sich doch zweifelhafte Anzeichen einer Hypertrophie in 2 von den 20 Fällen nachweisen, indem der Spitzenstoss bei diesen sich etwas ausserhalb der Mamillarlinie im 5. Intercostalraum fand. Bei einem dieser, und bei drei anderen bestand accentuierter 2. Aortenton, welches Symptom sich hier, bei verhältnismässig niedrigem Tagdruck, möglicherweise als Folge von Elasticitätsveränderungen in der Aorta erklärt. Die relative Herzdämpfung habe ich in der Kasuistik nicht besprochen; ihre Grösse ist allzu abhängig von der Lage der Lungenränder, der Thoraxform und der Person. des Untersuchers, als dass sie, wenigstens in meiner Hand, bei diesen zeitigen Stadien von Herzhypertrophie Aufklärungen von Wert geben könnte. Es ist wahrscheinlich, dass das Orthodiagramm mehr leisten könnte, als eine gewöhnliche Untersuchung. Dazu war jedoch keine Gelegenheit.

Eine klinische Beschreibung des latenten Stadiums der Hypertonie gab meiner Meinung nach Klaus Hanssen (12) in seiner ausgezeichneten Vorlesung über »*Das alte Herz*», wobei er jedoch den Zustand als physiologisch auffasst. Die Symptome treten am häufigsten nach dem 50:ten Lebensjahre auf, gern bei kräftigen Leuten. Sie haben »eine physiologische Blutdruckerhöhung dem Alter entsprechend, mit Werten um 150 mm.» Unter ruhigem Krankenhausaufenthalt bieten die Patienten keine deutlichen Symptome seitens des Herzens. Erst bei Anstrengungen des täglichen Lebens, z. B. schnellen Spaziergängen, zeigt sich, dass die Leistungsfähigkeit des Herzens geringer ist, als bei Jungen. Es tritt dann gerne Dyspnoe und Beklemmungsgefühl auf, die wieder aufhören, wenn das Tempo gemildert wird. Bei diesen »Alten» findet Kl. Hanssen oft eine leichte Verbreiterung der relativen Herzdämpfung nach beiden Seiten des manubrium sterni im 1:ten und 2:ten Zwischenrippenraum (als Zeichen einer Aortenerweiterung), und Akzentuierung des 2:ten Aortentones. Bei Sektion in solchen Fällen findet sich ein gesundes und kräftiges Herz mit einer Hypertrophie, die sich nicht durch Messung der Dicke der Ventrikelwand, wohl aber durch das Gewicht feststellen lässt. Dass nach meiner Meinung dies nicht »das physiologische alte Herz» sein kann, geht aus dem oben gesagten hervor.

Das Verhältnis zwischen latenter Hypertonie und der Herzhypertrophie wird bei der Besprechung der chronischen Glomerulonephritiden wieder berührt werden.

Es muss durchaus betont werden, dass die *Diagnose: latentes Stadium der Hypertonie* im Einzelfall erst gestellt werden darf nach mehrmaligen Blutdruckmessungen während guten Schlafes. Wie oben besprochen, kann man auch bei Normalen einen erhöhten Nachtdruck finden, namentlich in der ersten Nacht; deshalb ist die Untersuchung in mehreren Nächten unumgänglich notwendig. Bei unruhigem Schlafe kann man aus einem erhöhten Nachtdrucke keine Schlüsse ziehen. Bei den hier angeführten Fällen glaube ich diese Fehlerquellen ausschliessen zu können, da der Schlaf gut war. Wie wir später sehen werden, finden wir ähnliche Veränderungen bei akuten und chronischen Glomerulonephritiden. Differentialdiagnostisch kommen nur die chronischen in Betracht. Jugendliches Alter, Nephritis in der Anamnese, Urinveränderungen und Funktionsstörungen werden für die Diagnose chronische Glomerulonephritis sprechen. Wieweit z. B. Fall 12 als gutartige Hypertonie im latenten Stadium aufgefasst werden soll, oder als chronische Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz (VOLHARDS Stadium II), kann zweifelhaft sein, da Nephritis in der Anamnese vorkommt. Die völlig intakte Nierenfunktion und der normale Urin deuten jedoch hauptsächlich auf die Diagnose gutartige Hypertonie im latenten Stadium. Bezüglich Fall 11 könnte es die Frage sein, ob nicht die Muskelrigidität, die während des Schlafes deutlich vorhanden war, auf die Ergebnisse der Blutdruckmessung Einfluss gehabt hat; da jedoch die Muskelrigidität während des Schlafes und am Tage gleich stark zu sein schien, glaube ich nicht, dass sie das Verhältnis zwischen Tag- und Nachtdruck verändert hat. Ich habe daher den Fall als latente Hypertonie aufgefasst.

Ausser den hier besprochenen Fällen mit deutlicher Erhöhung des Nachtdruckes finden wir unter den Alten ein Teil Individuen (wie auf Seite 414 besprochen, im Ganzen 13) mit nur leicht erhöhtem Nachtdruck. Diese scheinen den Übergang zwischen den latenten Hypertonien und den normalen Fällen zu bilden, und müssen angesehen werden als *in einem beginnenden latent hypertonischen Stadium* befindlich. Hier liegt entweder das Niveau des Nachtdruckes so wenig über dem Normalwert, dass man im Einzelfall kaum bestimmt entscheiden kann, ob eine pathologische Blutdruckveränderung vorliegt, oder ob die nachgewiesene Erhöhung nur das Resultat einer Fehlmessung ist — leichter Schlaf u. s. w. (z. B. Fall 21); oder wir finden in andern Fällen (z. B. Fall 22—25) den Nachtdruck bald erhöht, bald normal, wie oben besprochen.

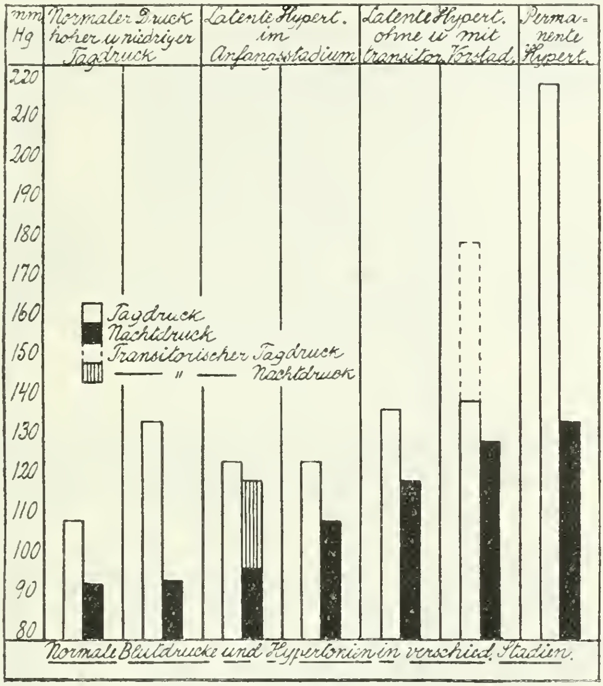
Wenn das Niveau des Tagdruckes durchgehends so hoch liegt, wie in den hier angeführten Beispielen (Fall 21—25), so scheint dies an und für sich darauf hinzudeuten, dass der Blutdruck nicht normal ist. Im Fall 25 findet sich bei Nachuntersuchung ein hypertonischer Tagdruck von 165 mm, was für diesen Fall unzweideutig die Richtigkeit unserer Auffassung bekräftigt.

Dass diese Individuen früher eine voll entwickelte Hypertonie gezeigt haben können, dass also eine Hypertonie umgekehrt periodenweise normalen Tagdruck und normalen Nachtdruck haben kann, scheint nach der oben hervorgehobenen genetischen Auffassung von der Hypertonie sehr wahrscheinlich.

Nach diesen Untersuchungen können wir uns also die Entwicklung der Hypertonie folgendermassen denken:

Primär oder sekundär (als Folge eines Nierenleidens) wird der vasomotorische Tonus vermehrt, so dass der Tagdruck etwas steigt, bis zur oberen Grenze der physiologischen Werte. Hier hält sich der Blutdruck verhältnismässig stabil; der Nachtdruck ist also nur wenig niedriger, als der Tagdruck, und gegenüber dem Normalwert erhöht. Doch kann in der ersten Zeit der Gefässtonus in einzelnen Nächten, wahrscheinlich bei sehr tiefem Schlafe, erschlaffen, so dass der Nachtdruck normal wird: *beginnendes latentes Stadium der Hypertonie* (Fall 21(?), 22(?) und 23—25). Später finden wir dauernd erhöhten Nachtdruck: *latentes Stadium der Hypertonie* (Fall 12—20). Allmählich, oder vielleicht auch öfters plötzlich, stellt sich nun eine erhöhte Reizbarkeit des vasomotorischen Systems ein. Dies Moment kommt im wesentlichen zur Geltung, wenn der Patient wach ist, sodass der Tagdruck stark steigt und Werte von 170—180 mm und darüber erreicht. In der ersten Zeit erscheinen diese Steigerungen nur bei stärkeren Reizen namentlich psychischer Art: *labiler Typus der Hypertonie* (Fall 3, 6, 9), oder sie sind unter den Einwirkungen des täglichen Lebens ständig vorhanden, schwinden aber bei guter Ruhe, z. B. im Krankenhaus: *transitorischer*

Typus der Hypertonie (Fall 1, 2). Später, wenn die vasomotorische Reizbarkeit weiter steigt, ist der Tagdruck ständig und stark erhöht: *permanenter Typus den Hypertonie.* Während des Schlafes dagegen hören die Reize auf zu wirken, und die vasomotorische Irritabilität macht sich daher nicht geltend. Der Nachtdruck findet sich daher während dieser ganzen Entwicklung auf demselben Niveau, wie im beginnenden Stadium, oder steigt nur wenig. Ist die vasomotorische Reizbarkeit stark ausgesprochen (hoher Tagdruck), so findet sich der Blutdruckabfall nur in einzelnen Nächten, vermutlich bei dann sehr tiefem Schlafe.



Kurve 4.

Graphisch darstellen lässt sich die Entwicklung vom normalen Blutdruck über die beginnende latente Hypertonie, die latente Hypertonie, die latente Hypertonie mit transitorischem Vorstadium, bis zur vollentwickelten permanenten Hypertonie wie in Kurve 4, wobei jeder Fall aus diesem Material genommen ist.

Kasuistik.

A. Transitorische und labile Formen von Hypertonie.

Nr.	Geschl.	Alter	Klin. Diagn.	Bemerkungen	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
1	w	56	Rheumatismus.	Etwas kurzatmig beim Bergaufgehen. Herzklopfen; »Fühlt das Herz« bei Lage auf der linken Seite. Ictus cordis in und vielleicht etwas ausserhalb der Mam. Linie im 5. ICR. 2. Aortenton leicht akzentuiert. Urin und Nierenfunktion o. B. Tag: Nachtdiurese 100 : 100 (am $^{12}/_{12}$).	$^{20}/_{11}$ 19	176		
					$^{25}/_{11}$	180	135	45
					$^{10}/_{12}$	144	134	10
					$^{15}/_{12}$	147	[1] 150	+ 3
					$^{18}/_{12}$	138	130	8
2	m	62	Tub. pulm. vetus.	Fieberfrei, guter Allgemeinzustand. Beklemmungsgefühl und Dyspnoe beim Treppensteigen. 2. Aortenton akzentuiert. Ictus nicht fühlbar. Nierenfunktion normal. Urin o. B. Tag: Nachtdiurese 100 : 160 (am $^{15}/_5$).	$^{10}/_3$ 20	180		
					$^{10}/_4$	180	135	45
					$^{12}/_5$	140	139	1
					$^{20}/_5$	150	138	12
3	w	65	Chron. Rheumatismus.	Guter Allgemeinzustand: ist ausser Bett. Normale Nierenfunktion. Harnstoff im Blutserum $0{\cdot}53\ ^0/_{00}$ Tag: Nachtdiurese 100 : 140.	$^{16}/_4$ 20	147	143	4
					$^{21}/_4$	190	140	50
					$^{6}/_5$	158		
					$^{1}/_6$	138	123	17
4	m	52	Polyneuritis alcohol.	Rekonvaleszenz: etwas rigide periphere Arterien. Nierenfunktion normal. Tag: Nachtdiurese 100 : 114.	$^{10}/_9$ 19	169		
					$^{1}/_4$ 20	152	115	37
					$^{16}/_4$		120	
					$^{30}/_1$	138	120	18
5	w	59	Bronchopneumonie.	Physikalische Untersuchung in der Rekonvaleszenz negativ. Urin o. B. Tag: Nachtdiurese 100 : 140.	$^{3}/_1$ 20	140	120	20
					$^{15}/_1$	150	122	28
					$^{16}/_1$	140	120	20
6	w	68	Chron. Rheumatismus levigradu	2. Aortenton leicht akzentuiert. Andeutung von Cruralödem. Urin: 2 mal Spur alb., später o. B. Nierenfunktion normal.	$^{1}/_3$ 20	140	124	16
					$^{3}/_3$	168	110	58
					$^{5}/_3$	168	110	58
					$^{8}/_3$	154		
7	w	71	Bronchopneumonie in Rekonvaleszenz.	Rigide Brachialarterien. Physikalische Untersuchung und Urin o. B.	$^{20}/_4$ 20	157	122	35
					$^{1}/_5$	130	120	10
8	m	73	Akuter Rheumatismus in Rekonvaleszenz.	Geschlängelte rigide Arterien. Herz o. B. Urin: Spur alb. kurze Zeit nach der Fieberperiode, später o. B. Nierenfunktion normal. Harnstoff im Blutserum $0{\cdot}39\ ^0/_{00}$. Tag: Nachtdiurese 100 : 120.	$^{7}/_4$ 20	140	120	20
					$^{14}/_4$	165	140	25
					$^{1}/_6$	150	134	16

---

[1] Unruhiger Schlaf.

Nr.	Geschl.	Alter	Klin. Diagn.	Bemerkungen	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
9	w	43	Ulcus duodeni.	Nichts nachweisbar bei physikalischer Untersuchung oder im Urin.	6/6 20 9/6 2/7 10/7	140 143 170 165	140 135 140	0 8 25
10	w	55	Herzklopfen.	Oft zusammenschnürendes Gefühl auf der Brust mit leichter Dyspnoe und Angstgefühl, namentlich nach Anstrengungen. Ictus 5. ICR in und etwas ausser der Mam. Linie. Urin ein vereinzeltes Mal Spur alb. Tag: Nachtdiurese 100 : 160.	21/1 20 24/1 26/1	140 148 148	135 115 122	5 33 26
11	m	52	Paralysis agitans sine agitatione.	Universelle Muskelrigidität auch im Schlafe. Geschlängelte rigide Arterien. Andeutung von Cruralödem. Organuntersuchung o. B. Nierenfunktion normal. Harnstoff im Blutserum 0·27 $^0/_{00}$. Tag: Nachtdiurese 100 : 150.	9/1 20 9/3 12/3 15/3	155 125 135 135	 125 130 128	 0 5 7

B. Latente Stadien der Hypertonie.

Nr.	Geschl.	Alter	Klin. Diagn.	Bemerkungen	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
12	w	62	Bronchitis, Hemiparesis sin.	1903 Nephritis. 1908 apoplektischer Insult. Leichtes Unterschenkelödem. Urin und Organuntersuchung o. B. Nierenfunktion gut. Tag: Nachtdiurese 100 : 158.	9/3 20 12/3	136 135	130 125	6 10
13	m	58	Debilitas.	Geschlängelte rigide Arterien. Physikalische Untersuchung und Urin o. B. Tag: Nachtdiurese 100 : 170.	17/12 19 20/12 6/1 20 7/1 8/1	138 146 125 128 127	 115 110 114	 10 18 13
14	w	49	Neurasthenie.	Etwas Dyspnoe beim Bergaufgehen. Angstgefühl mit Herzklopfen und Beklemmungsgefühl. Leicht akzentuierter 2. Aortenton. Urin o. B. Tag: Nachtdiurese 100 : 50.	4/3 20 8/4 12/4 17/4	123 134 120 140	 125 115 128	 9 5 12
15	m	61	Monoparese.	Physikalische Untersuchung und Urin o. B. Tag: Nachtdruck 100 : 180.	6/6 20 12/6 18/6 8/8	130 115 125 140	115 118 117 	15 + 3 8
16	m	48	Ekzem.	Physikalische Untersuchung und Urin o. B.	5/5 20 7/5	125 140	[1] 150 110	+ 25 30
17	w	58	Dyspepsie (Kompensierte Mitralinsuff.?)	Systolisches Blasen uber der Spitze. Ictus im 5. ICR. in und etwas ausserhalb der Mam. Linie. Urin und physikal. Untersuchung im übrigen negativ.	21/5 20 28/5 30/5	125 132 138	 120 132	 12 6

---

[1] Unruhiger Schlaf.

Nr.	Geschl.	Alter	Klin. Diagn.	Bemerkungen	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
18	m	52	Diabetes.	Physikal. Untersuchung o. B. Urin: $^1/_2$ % Zucker bei der Aufnahme, später bei passender Diät zukkerfrei.	5/5 20	138	132	6
					7/5	130	[1] 140	+ 10
19	w	48	Diabetes.	Physikal. Untersuchung o. B. Urin: dauernd Glykosurie.	12/5 20	135	110	25
					15/5	120	112	8
20	w	47	Chron. Rheumatismus.	Physikal. Untersuchung und Urin o. B.	8/4 20	124	120	4
					10/4	135		
					30/4	118		
					5/5	120	118	2

C. Beginnendes latentes Stadium der Hypertonie.

Nr.	Geschl.	Alter	Klin. Diagn.	Bemerkungen	Datum	Tagdruck mm Hg	Nachtdruck mm Hg	Differenz mm Hg
21	m	65	Angina pectoris?	Seit 8 Wochen præcordiale Schmerzen mit leichter Dyspnoe. Während des Aufenthaltes im Krankenhaus keine Symptome hiervon. Diastol. Herztöne an den Basis unrein: etwas rigide Arterien. Untersuchung sonst o. B.	23/12 19	120		
					6/1 20	130	104	26
					12/1	135	102	33
					13/1	[2] 118	102	16
22	m	45	Tub. pulm. vetus (afebril).	Vereinzelte Male alb. (Spur.) Sonst nichts besonderes.	28/11 19	135		
					15/1 20	140	105	35
					18/1	150	111	39
23	m	49	Tub. pulm. vetus (afebril).	Leicht rigide Arterien. Sonst nichts besonderes.	6/1 20	128	115	13
					15/1	140	115	25
					18/1	135	102	33
24	w	60	Dyspepsie.	Untersuchung ohne besonderen Befund.	7/1 20	125	120	5
					8/1	125	98	27
					13/1	143	120	23
					14/1	126	115	11
25	w	70	Apoplexia cerebri.	Apoplektischer Insult am 21/1 mit rechtsseitiger Hemiparese. Rasche Besserung mit bleibender leichter Parese. Untersuchung sonst ohne besonderen Befund. Bei Nachuntersuchung am 13/11 Tagdruck 165 mm.	10/2 20	135		
					28/2	130	91	39
					8/3	135		
					11/3	140	118	22
					13/3	128	98	30
					3/6	142	120	22
					6/6	140	102	38

---

[1] Unruhiger Schlaf.

[2] Halbschlaf.

Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als klinische Methode

speciell bei der gutartigen (primären) Hypertonie und der Glomerulonephritis.

Von

CARL MÜLLER.

II.

b) Der diastolische Druck beim Hypertoniker.

Der diastolische Druck wurde in 27 Fällen bei Hypertonikern untersucht, von denen 13 dauernd einen Tagdruck von über 140 mm hatten, die übrigen 14 sind latente Stadien von Hypertonie, doch können einige von ihnen einen Tagdruck von über 140 mm an den Tagen gehabt haben, an denen der diastolische Druck gemessen wurde. Bei der erstgenannten Gruppe finden wir durchschnittlich einen Fall von 183 auf 133 mm—50 mm für den systolischen Druck während der diastolische Druck gleichzeitig nur 10 mm fällt von 88 auf 78 mm. Diese Beobachtungen stimmen überein mit früheren Erfahrungen, nach denen die Variationen im Blutdruck bei Hypertonikern im wesentlichen den systolischen, weit weniger den diastolischen Druck betreffen. Die angeführten Zahlen entsprechen einem Pulsdruck von 95 mm für den Tag und 55 mm für die Nacht, sowie den Blutdruckquotienten 0,52 und 0,41. Bei den 14 Fällen mit latentem Stadium der Hypertonie findet sich für den systolischen Druck ein Fall von 140 auf 126 mm—14 mm und für den diastolischen von 82 auf 79 mm—3 mm, wonach wir die Pulsdrucke 58 und 47 mm und die Blutdruckquotienten 0,41 und 0,37 errechnen. Also in beiden Gruppen wie beim Normalen: weit geringerer Fall des diastolischen, als des systolischen Druckes, sowie niedrigerer Pulsdruck und Blutdruckquotient mit Beginn des Schlafes.

Die latenten Hypertonieen haben einen Pulsdruck, der höher (58 mm) liegt, als der beim Normalen (44 mm), und zwischen dem Pulsdruck der Normalen und der Hypertoniker (95 mm). Diese Erhöhung des Pulsdruckes bei latenter Hypertonie im Verhältnis zum normalen kann doch nicht so aufgefasst werden, als zeige sie hier eine pathologische Blutdruckveränderung an, denn auch bei ganz normalen Individuen finden wir, dass der Pulsdruck mit steigendem systolischen Blutdruck steigt. So haben 13 normale Junge, die alle einen systolischen Tagdruck über 120 — durchschnittlich 129 mm — haben, den gleichen Pulsdruck, wie bei den latenten Hypertonikern.

Betreffs der Deutung dieser Veränderungen wird auf die vorstehenden Bemerkungen wegen des diastolischen Druckes bei Normalen hingewiesen.

c) Wo liegt die Grenze zwischen dem pathologisch erhöhten und dem normalen Tagdruck?

Die verschiedenartigen Ansichten über diese praktisch bedeutungsvolle Frage wird auf Seite 398/399 und 409 besprochen. Können wir nun auf Grund dieser Untersuchungen der Antwort näher kommen?

Wenn wir davon ausgehen, dass ein erhöhter Nachtdruck eine pathologische Erhöhung bedeutet, und voraussetzen (was nicht ganz korrekt ist, wie wir weiter unten sehen werden), dass keine Hypertonie vorhanden sein kann, wenn der Nachtdruck normal ist, so kann aus dem Material folgendes abgeleitet werden:

Bei Tagdruck von 138 mm oder darüber für Männer und 132 mm für Frauen fand sich immer ein erhöhter Nachtdruck.[1] *Sofern das Material allgemeine Schlüsse zulässt, muss also ein Tagdruck von 140 mm für Männer und 135 mm für Frauen*

---

[1] Hier wie immer in dieser Arbeit gilt dies von dem tiefsten Wert bei mehreren Messungen.

stets pathologisch sein.[1] Auf jeden Fall können wir davon ausgehen, dass dies meistens der Fall sein wird.

Andererseits wurde bei normalem Nachtdruck der höchste Tagdruck mit 135 mm bei Männern und 125 mm bei Frauen gefunden. Diese Tagdruckwerte können also normal sein.

Im folgenden Abschnitt werden wir sehen, dass akute Glomerulonephritiden in der Rekonvalescenz (dasselbe fand sich bei Herzfehler in relativ inkompensiertem Stadium) normalen oder annähernd normalen Nachtdruck bei deutlich erhöhtem Tagdruck haben können. Da dies beim Normalen nie beobachtet wurde, muss hier trotz des normalen Nachtdruckes der Blutdruck als pathologisch aufgefasst werden. Eine Einschränkung oben aufgestellter Regel wird hierdurch also nicht veranlasst.

Schliesslich sehen wir an diesem Material, dass der niedrigste Tagdruck, der bei sicher erhöhtem Nachtdruck gefunden wurde, 115 mm beträgt.[2] (Fall 15, vergl. auch Fall 14, 19 und 20.)

Da also ein Tagdruck von 135 mm (130 mm bei Frauen) normal sein kann, und einer von 115 mm pathologisch, so können wir im Einzelfall bei einem Tagdruck, der unter 140 mm liegt, nicht entscheiden, ob wir einen normalen oder einen pathologisch erhöhten Wert vor uns haben, wenn wir nicht den Nachtdruck messen.

d) Der Blutdruck bei der akuten und chronischen Glomerulonephritis.

Das hier untersuchte Material umfasst 18 Fälle von akuter und chronischer Glomerulonephritis. Ausserdem wurden zum Vergleich mit herangezogen 5 Patienten mit orthotischer Albuminurie und 2 mit Nephrosen.

Der Blutdruck[3] wurde, wie oben besprochen, gemessen. In ein paar Fällen wurde kein Veronal gegeben. Viele sind längere Zeit hindurch beobachtet; die meisten akuten Fälle vom Anfangsstadium bis zur vollständigen oder meistens nur relativen Heilung, und in dieser Zeit mit Messungen in bestimmten Zwischenräumen. Andere Fälle wurden vom akuten bis in's chronische Stadium hinüber verfolgt, und ein Teil ist nur in letzterem beobachtet.

---

[1] Eine Bekräftigung meiner Auffassung finde ich in der oben citierten Arbeit von WALTER C. ALVAREZ. Auf Grund einer statistisch mathematischen Analyse seines grossen Materials kommt er zu dem praktisch genommen gleichen Resultat, dass nämlich Blutdruck von über 140 mm bei Männern, und 130 mm bei Frauen pathologisch erhöht ist.

[2] Bei jüngeren Individuen mit akuter Glomerulonephritis kann der Tagdruck bei deutlich erhöhtem Nachtdruck noch niedriger sein (Fall 26, 27, 28).

[3] Der *diastolische Druck* wurde in den meisten Fällen untersucht und zeigte Veränderungen, die ganz dem Befund bei Hypertonikern sonst entsprechen. Im

Bis auf einige Ausnahmen sind Nierenfunktionsprüfungen ausgeführt worden. Hierbei wurde die von Strauss (51) ausgebaute *Eintagsprobe* angewendet, wobei gleichzeitig das Konzentrations- und Verdünnungsvermögen durch Bestimmung der Diurese, des spezifischen Gewichts und der Chlornatriumausscheidung kontrolliert wird. Diese Probe, wegen deren Einzelheiten auf die Originalarbeit verwiesen sei, wird in grossen Zügen folgendermassen angestellt: um 7 Uhr morgens erhält der Patient 1 Liter Tee, später am Tage im wesentlichen Trockendiät. Die Urinportionen werden jede Stunde bis 11 Uhr vormittags, und später um 1, 4 und 7 Uhr nachmittags aufgesammelt. An jeder Urinportion werden die genannten Bestimmungen angestellt.

Nach Strauss soll bei guter Funktion die Diurese bis 11 Uhr vormittags ca. 1000 ccm betragen, das spezifische Gewicht in den einzelnen Portionen zwischen 1004 und 1025 oder noch mehr nach oben und unten variieren, und die NaCl Konzentration zwischen 1 und 10 ‰. Mit Rücksicht auf den Raum ist in den Krankengeschichten nur die bis 11 Uhr vorm. ausgeschiedene Urinmenge angeführt, sowie die äusseren Grenzen für das spezifische Gewicht und die NaCl Konzentration im Laufe des ganzen Tages. Die Chloridbestimmung geschah nach Thomas Achards Methode, eine grobe, aber für den klinischen Bedarf ausreichend genaue Bestimmung. Bei hohem Eiweissgehalt wurde das spezifische Gewicht erst nach Ausfällung des Albumens bestimmt. Vorsichtshalber wurde die Strausssche Probe im ganz akuten Stadium nicht angewandt. Einzelne Male wurde ein Liter Wasser gegeben, dessen Ausscheidung mit Bestimmung von Diurese und spezifischem Gewicht jede Stunde vier Stunden lang kontrolliert wurde. In den Krankengeschichten ist das niedrigste spec. Gewicht und die Diurese in 4 Stunden angeführt. Ausserdem wurde die quan-

---

folgenden sind daher nur die Untersuchungen des systolischen Druckes besprochen.

titative Bestimmung der *Phenolsulfothaleinausscheidung* ausgeführt in Proben 70 und 130 Minuten nach der Einspritzung von 1 ccm des Farbstoffes in die Lendenmuskulatur (gemessen mit ein und derselben Rekordspritze). Die Bestimmung geschah mit *Helliges Kolorimeter.* Es werden die gefundenen Prozentzahlen beider Urinportionen und ihre Summe angeführt; diese soll normaler Weise nach K. MOTZFELDTS (36) Untersuchungen 50 % oder darüber betragen, wobei jedoch Werte zwischen 50—60 % als verdächtig angesehen werden. Endlich ist der *Blutserumgehalt an Harnstoff, Ur,* bestimmt worden, nach AMBARDS Methode mit YVONNEScher Röhre (Normalwerte nach STRAUSS 0,30—0,60 ‰), sowie in anderen Fällen die *Totalstickstoffmenge — Rest-N —* nach KJELDAHLS Methode (Normalwert nach STRAUSS, 0,20—0,40 ‰).

Bei den akuten Formen diffuser Glomerulonephritis fand ich, dass Tag- und Nachtdruck vom Beginn bis zur vollständigen oder relativen Heilung der Krankheit einer Kurve folgen, deren Form soweit typisch ist, dass ich selbst auf Grund der verhältnismässig wenigen Fälle glaube, eine Beschreibung ihres gewöhnlichen Verlaufes geben zu können. In der darauf folgenden Besprechung der einzelnen Fälle wird epikritisch auf die Übereinstimmungen und Abweichungen von der aufgestellten Standardkurve hingewiesen werden.

Findet sich in Beginn der Erkrankung erhöhter Tagdruck (150—180 mm), so wird stets ein verhältnismässig starker Blutdruckfall im Schlaf beobachtet, so dass der Nachtdruck wie bei der gutartigen Hypertonie in der Regel zwischen 120 und 140 mm liegt, selten höher, und nie so tief, dass er nur annähernd den Normalwert für den Nachtdruck erreichte (Fall 30, 31, 32). Die Grösse des Blutdruckfalles ist im grossen und ganzen ebenso wie unter physiologischen Verhältnissen und bei der gutartigen Hypertonie von der Höhe des Tagdruckes abhängig. Je höher dieser, desto grösser der Abfall im Schlafe. Mehrere Male wurde ein Fall um 50 mm beobachtet. Dies Anfangsstadium gehört im allgemeinen zum Höhepunkt der Nephritis mit deutlichen Allgemeinsymptomen, Urinveränderungen und Funktionsstörungen. Wenn diese Symptome zurückzugehen beginnen, fällt der Tagdruck meist im Lauf von ein bis zwei Wochen bis unter die oberste Grenze für die physiologischen Werte und erreicht 140—130 mm. Doch zeigt sich sowohl jetzt, als später in der Rekonvalescenz der Tagdruck labil mit Neigung zu Steigerungen über die Normalgrenze. Diese Steigerungen werden gewöhnlich unter ruhigem Regime in diesem Stadium in den Hintergrund treten, sich besonders bei psychischer und körperlicher Unruhe zeigen, jedoch, wie wir unten sehen werden, sich in einem Teil der Fälle um so stärker in der Rekonvalescenz geltend machen, namentlich nach Aufhören der Bettlägrigkeit. Im allgemeinen wird also der Tagdruck in diesem Stadium um 130—140 mm liegen. Hierbei ist auch der Nachtdruck etwas gefallen, aber bei weitem nicht so sehr, wie der Tagdruck, so dass er auch jetzt nicht den Normalwert erreicht. Der Nachtdruck liegt in der Regel jetzt zwischen 110—120 mm. Diese Blutdruckveränderung findet sich auch in den Fällen, wo der Tagdruck im Anfangsstadium verhältnismässig niedrig ist — 125 bis 140 mm (Fall 26, 27, 28, 29, 34). Mit anderen Worten, wir sehen, dass *die Blutdruckkurve bei der akuten Glomerulonephritis auf die gleiche Weise wie bei der gutartigen Hypertonie ein latentes Stadium durchläuft, wobei sich der Blutdruckwert nur bei Messung des Nachtdruckes sicher erkennen lässt.* (Fall 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34.)

Im weiteren Verlauf setzt sich das Fallen des Tagdruckes fort, der meist Werte unter 120 mm erreicht. Auch jetzt kann man erhöhten Nachtdruck kürzere oder meist längere Zeit hindurch beobachten (Fall 26, 27, 28, 29, 32). Er liegt jedoch nicht viel über dem Normalwert, um 100—110 mm (90—100 mm bei den Jüngsten), so dass man bei isolierter Betrachtung des einzelnen Wertes im Zweifel sein könnte, ob wirklich eine Erhöhung vorhanden sei. Doch wird der weitere Verlauf oft zeigen, dass der Nachtdruck gleichmässig weiter nach unten sinkt, bis endlich ein bleibender niedriger Wert erreicht ist. In diesem letzten Abschnitt der Erkrankung kann, wie gesagt, die Labilität des Tagdruckes mit Tendenz zu Steigerungen sich geltend machen, namentlich wenn dem Patienten erlaubt wird aufzustehen, und es können täglich (Fall 30 und 31) oder nur an einzelnen Tagen (Fall 32 und 35) Werte von 140—160 mm erreicht werden. — Als Folge hiervon wird der Blutdruckfall wieder gross. Bei einem Teil der Fälle kommt diese Labilität dagegen nicht zur Beobachtung (Fall 26, 27, 28, 29). Man wird sehen, dass die Labilität des Tagdruckes in der Rekonvalescenz nur in den Fällen beobachtet wird, die im Anfangsstadium deutlich erhöhten Tagdruck aufwiesen.

Im Stadium der Rekonvalescenz besteht, ob nun der Tagdruck hoch oder niedrig ist, guter Allgemeinzustand mit subjektivem Wohlbefinden, keine oder nur mikroskopische Hämaturie (doch wurde bei einzelnen Fällen starke, aber nur 2—3 Tage dauernde Hämaturie beobachtet); des weiteren abnehmende oder geringe Eiweissmenge ($^1/_2$‰ oder weniger) und relativ gute oder ganz normale Nierenfunktion, besonders niemals vermehrter Rest-N.

Wir können also im Verlaufe der akuten Glomerulonephritis schematisch 3 Stadien von Blutdruckveränderungen unterscheiden:

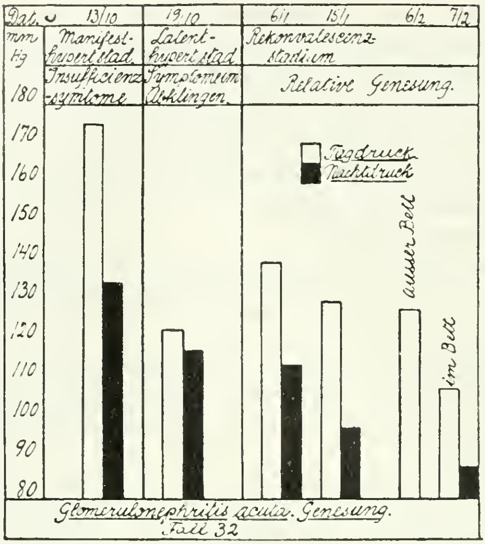
I. *Stadium mit manifester Hypertonie:* Hoher Tagdruck, hoher Nachtdruck, grosser Blutdruckfall während des Schlafes, Allgemeinsymptome, schlechte Nierenfunktion, bedeutende Urinveränderungen.

II. *Stadium mit latenter Hypertonie:* Innerhalb der physiologischen Grenzwerte liegender Tagdruck mit Tendenz zu Steigungen bis zur oder etwas über die oberste Grenze; erhöhter Nachtdruck, doch niedriger als im Anfangsstadium. Meist geringer Blutdruckfall im Schlafe. Allgemeinsymptome, Funktionsstörungen und Urinveränderungen wie im ersten Stadium oder im Rückgang.

III. *Stadium der Rekonvalescenz:* Tagdruck entweder dauernd ganz innerhalb der physiologischen Grenzen, oder labil, bei zufälligen Einwirkungen mehr oder weniger erhöht. Nachtdruck leicht erhöht, zum Normalwert absinkend. Blutdruckfall während des Schlafes gross oder klein, ganz nach der mehr oder weniger zufälligen Höhe des Tagdruckes. Subjektives Wohlbefinden, geringe, oder späterhin keine Urinveränderungen.

Wie diese Darstellung zeigt, und wie Kurve 5 eines typischen Falles (Fall 32) veranschaulicht, scheint *die Kurve des Nachtdruckes zu jeder Zeit die Intensität der Nierenerkrankung weit besser wiederzuspiegeln, als die des Tagdruckes.*

Während der Nachtdruck bei den Fällen, die in Heilung übergehen, ein gleichmässiges Absinken im Verlauf der Besserung der Nierenaffektion und der Funktion zeigt, kann der Tagdruck auf der einen Seite normal oder nur zweifelhaft erhöht sein bei prägnanten Nierensymptomen, und auf der anderen Seite deutlich erhöht bei vollständig oder relativ geheilter Niere. Wo das erste akute Stadium mit deutlich erhöhtem



Kurve 5.

Tagdruck fehlt oder nicht zur Beobachtung kommt[1] — und wo auch später sich der Tagdruck unter der obersten physiologischen Grenze hält — *kann die Blutdruckveränderung nur durch Messung des Nachtdruckes erkannt werden* (Fall 26, 27, 28, 29, 34).

Was die Häufigkeit der Blutdruckerhöhung angeht, und den Wert, den man diesem Symptom bei der akuten Glomerulonephritis zulegen soll, so gehen die Auffassungen hierüber auseinander, wie schon oben berührt (siehe Seite 398). Diese Untersuchungen können vielleicht diese Frage zu einer Entscheidung bringen. Während VOLHARD (55) meint, dass die Blutdruckerhöhung bei der akuten Glomerulonephritis ein Kardinalsymptom sei, das nie fehle, selbst wenn er, wie gesagt, annimmt, dass es nur eine sehr kurze Zeit lang vorhanden sein kann, meinen STRAUSS (51), MUNK (37), dass VOLHARD die Bedeutung dieses Symptomes überschätzt hat. In einem Teil der Fälle finden sie Hypertonie von 150—160 mm, selten höher, aber in ebensovielen Fällen wird dieser Wert nicht erreicht, der Blutdruck hält sich auf 120—130 mm, ja noch niedriger selbst in schweren Fällen. Sie meinen daher, dass dem Symptom weder diagnostischer noch differentialdiagnostischer Rang zukomme. JENS BUGGE (6) hat auch gefunden, dass der Blutdruck bei Kindern mit Nephritis nicht erhöht ist und dass die Blutdruckmessungen hier keinen besonderen diagnostischen Wert besitzen. Die vorliegenden Untersuchungen scheinen VOLHARD recht zu geben, in soweit, als *der Nachtdruck in allen meinen Fällen von akuter Nephritis mehr oder weniger deutlich erhöht war*, selbst wo der Tagdruck verhältnismässig niedrig ist oder nur eine kurzdauernde Erhöhung aufweist.

---

[1] Wie weit in diesen Fällen ein kurzdauerndes manifest-hypertonisches Vorstadium bestanden hat, ist nicht leicht zu entscheiden. VOLHARD (55) meint, dass alle akuten Glomerulonephritiden ein solches durchmachen, dass es aber von sehr kurzer Dauer sein könne (bis zu Stunden), und daher meist übersehen wird. Wie oben besprochen, zeigen die mit manifester Hypertonie beginnenden Fälle labilen Tagdruck, der dagegen nicht beobachtet wurde, wo die Hypertonie von Anfang an latent war. Dies scheint gegen VOLHARDS Anschauung zu sprechen, und würde, wenn es an grösserem Material sich bestätigen sollte, darauf hindeuten, dass in solchen Fällen ein principieller Unterschied bei den Blutdruckveränderungen besteht.

Diese Frage wird bei Besprechung des Kapillardruckes näher berührt.

Aber ausserdem zeigen viele der untersuchten Fälle von akuter Nephritis, *dass die Erhöhung des Blutdruckes* (*Nachtdrukkes*) *von weit grösserer Dauer ist, als man bei Messung nur des Tagdruckes glauben sollte.*

Wie man verstehen wird, muss die Messung des Nachtdrukkes auch *differentialdiagnostische Bedeutung erhalten können* gegenüber den akuten, nicht diffusen, sog. *Herdnephritiden*, und ebenso gegenüber den akuten Nephrosen (Fall 50). Bei Nachweis erhöhten Nachtdruckes muss die Diagnose *diffuse* Glomerulonephritis gestellt werden, selbst wenn der Tagdruck verhältnismässig niedrig ist. *Wir müssen daher annehmen, dass die akuten Herdnephritiden jedenfalls seltener sind, als viele Verfasser anzunehmen scheinen.* KYLIN (30) kam, wie unten näher besprochen werden soll, auf Grund seiner Kapillardruckmessungen zu derselben Auffassung, indem er unter denselben Verhältnissen, wo ich erhöhten Nachtdruck gefunden habe, erhöhten Kapillardruck konstatierte. Ich muss mit KYLIN die Berechtigung, diese Form eines Nierenleidens aufrecht zu erhalten, bezweifeln, solange dabei nicht irgend ein Fall mit normalem Kapillardruck oder Nachtdruck beobachtet worden ist. Dass Fieber und schlechter Allgemeinzustand als blutdruckherabsetzende Faktoren in Betracht gezogen werden müssen, wird oft hervorgehoben und an diesem Material von Fall 33 (Fieber), 28 und 37 (Kollaps) illustriert.

Bei den chronischen Stadien von Glomerulonephritis mit und ohne Insufficienz (Volhard Stadium II und III) werden die Blutdruckveränderungen einen Typus zeigen, der einer der hier für das akute Stadium geschilderten Entwicklungsstufen entspricht: Entweder erhöhter Tag- und Nachtdruck mit grossen Schwankungen, oder ein latent-hypertonisches Stadium.

So fand sich latente Hypertonie bei chronischer Glomerulonephritis sowohl im dritten (Fall 36), als auch im zweiten (Fall 39—42) Stadium: von besonderem Interesse ist das Symptom jedoch bei der letztgenannten Form von Nierenerkrankung, denn hier ist die Diagnose zu einem wesentlichen Teil davon abhängig, ob sich eine Blutdruckerhöhung nachweisen lässt, oder nicht. Die Urinveränderungen sind ja bei dieser Erkrankung wenig charakteristisch, oft unbedeutend, und können auch ganz fehlen, und die Nierenfunktion ist immer relativ gut. Dass der Nachweis einer latenten Hypertonie unter solchen Umständen für unsere Auffassung der Diagnose durchaus entscheidend sein muss, zeigt eine nähere Betrachtung der genannten Fälle:

Fall 39 wird aufgenommen mit akuter fieberhafter trombophlebitis femoralis sin. und zeigt dabei eine leichte Albuminurie und mikroskopische Hämaturie, Urinveränderungen, die schnell mit dem Rückgang des Fiebers und der Phlebitis schwinden. Da die Phenolsulphoausscheidung normal gefunden wird und das herabgesetzte Wasserausscheidungsvermögen durch das während des ganzen Krankenhausaufenthaltes vorhandene Oedem der linken unteren Extremität verursacht sein kann, bleibt die latente Hypertonie das einzige sichere Symptom der Nierenaffektion. Ohne den Nachweis des erhöhten Nachtdruckes würden wir wahrscheinlich die Urinveränderungen als vorübergehende Infektionsfolge — akute nicht diffuse Herdnephritis — auffassen, anstatt wie jetzt als akutes Aufflackern einer chronischen Glomerulonephritis. In Fall 40 sehen wir Hämaturie und Albuminurie, die gleichfalls schnell verschwinden bis auf eine gerade noch nachweisbare Albuminurie. Die Nierenfunktion ist relativ gut und der Allgemeinzustand ungestört. Der erhöhte Nachtdruck zeigt das Vorliegen einer diffusen Glomerulonephritis an. Sonst wäre die Diagnose akute Exacerbation einer chronischen Herdnephritis, die jetzt ausgeschlossen werden kann, am wahrscheinlichsten gewesen, um so mehr, als die ständigen Recidive, die die Krankengeschichte des Patienten aufweist, charakteristisch für die chronische Herdnephritis sein sollen. In Fall 41 ist die Nierenfunktion verhältnismässig schlecht (namentlich bei der Aufnahme) und die nachgewiesene latente Hypertonie stimmt damit gut überein. Von grösstem Interesse ist inzwischen diese Blutdruckveränderung in Verbindung mit der früheren Apoplexie im linken Occipitallappen und der darauf folgenden persistierenden homonymen Hemianopsie. Der erhöhte Nachtdruck weist deutlich darauf hin, dass die Ursache zur Hirnblutung in dem Nierenleiden zu suchen ist, während der Tagdruck und die Krankengeschichte (Wa R —) keinen sicheren Schluss auf die Pathogenese der Apoplexie zulassen. In Fall 42 ist der Urin während des Krankenhausaufenthaltes normal, abgesehen von der bei der Aufnahme gefundenen Spur Albumen. Die Nierenfunktion ist sehr gut. Neben der zweifelhaften Herzhypertrophie deutet die latente Hypertonie, die übrigens in einzelnen Nächten sich an der Grenze des Normalen hält, auf das Vorliegen einer chronischen diffusen Glomerulonephritis, und diese Diagnose findet sonst noch eine Stütze in den durchgemachten Infektionen, der früher beobachteten Albuminurie und dem verhältnismässig hohen Tagdruck.

Die meisten Verfasser scheinen der Ansicht zu sein, dass dies chronische Stadium der Glomerulonephritis ohne Niereninsufficienz (Stadium II) am häufigsten mit Hypertonie (erhöhtem Tagdruck) verläuft und nur ausnahmsweise niedrige Werte für den Tagdruck zeigt, und dann als Folge von langdauerndem Fieber, Allgemeininfektion, Tuberkulose und anderen schwächenden Momenten. Wenn sich jedoch in diesem kleinen Materiale 4 Fälle (Fall 39—42) mit einem Tagdruck finden, der für die ganze Dauer der Beobachtung innerhalb der physiologischen Grenzwert liegt (was bei diesen Patienten kaum in Verbindung mit den zum Teil leichten und in allen Fällen ganz überstandenen Infektionen gebracht werden kann), so scheint dies mit Bestimmtheit dafür zu sprechen, dass eine solche Annahme nicht richtig ist, dass im Gegenteil *diese Form der Nierenerkrankung sehr oft mit latenter Hypertonie verläuft.*

Auf der andern Seite muss man annehmen, *dass die chronische Herdnephritis, die sich vom sufficienten Stadium der chronischen diffusen Glomerulonephritis nur durch die fehlende Blutdruckerhöhung unterscheidet, ebenso wie die akute seltener ist, als man bisher geglaubt hat.* Seitdem ich anfing, den

Nachtdruck zu messen, haben wir jedenfalls diese Diagnose in keinem einzigen Falle mehr stellen können.

Da die Albuminurie bei der chronischen Glomerulonephritis einen orthotischen Typus annehmen kann, wird erst die Messung des Nachtdruckes entscheiden können, ob einer solchen Albuminurie Nephritis zu Grunde liegt, oder nicht. Fall 44—48 zeigen, dass der Nachtdruck in charakteristischen Fällen von ortostatischer Albuminurie nicht erhöht ist. Auch bei anderen Albuminurien renalen und nicht renalen Ursprungs wird die Messung des Nachtdruckes diagnostischen Wert erhalten können, auf dieselbe Weise, wie es Kylin (30) für den Kapillardruck zeigte.

Die gleiche differentialdiagnostische Rücksicht muss den chronischen Nephrosen gegenüber genommen werden, die in diesem Material nur mit einem typischen Fall (Fall 49) vertreten sind, bei dem der Nachtdruck wahrscheinlich normal ist. Fall 33 beginnt wie eine Glomerulonephritis und hat da erhöhter Nachtdruck, bekommt aber im letzten Teil des Krankenhausaufenthaltes mehr die Charakterzüge einer chronischen Nephrose und zugleich normalen Nachtdruck.

Wie oben erwähnt, zeigen die mit einer Restalbuminurie geheilten akuten Glomerulonephritiden häufig lange in die Reconvalescenz hinein eine latente Hypertonie und könnten dann mit chronischen Glomerulonephritiden verwechselt werden, wenn nicht die Anamnese oder der weitere Verlauf in Betracht gezogen wird. Diese Fälle sind übrigens sozusagen nichts anderes, als beginnende chronische Glomerulonephritiden, und die Messung des Nachtdruckes würde hier unzweifelhaft ein guter Wegweiser sein für die Beurteilung der Frage, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden muss. Man tut sicher klug, sie nicht zu früh abzuschliessen, am liebsten nicht, bevor der Nachtdruck normal geworden ist.

Ebenso, wie das latente Stadium der gutartigen Hypertonie von *Herzhypertrophie* begleitet werden kann (siehe Seite I 435), so muss das gleiche auch im latenten hypertonischen Stadium der chronischen Glomerulonephritis der Fall sein können. Fall 36 scheint dies direkt zu zeigen. In einem Zeitraum von August 1919 bis Februar 1920 rückt der Herzspitzenstoss von 1 cm innerhalb bis in und etwas über die Mamillarlinie. Zugleich wird er deutlich hebend. In dieser Zeit wurde der Tagdruck der Patientin ständig gemessen und liegt meist zwischen

130—140 mm, ein einziges Mal jedoch wird er bei 115 mm gefunden. Allerdings geht er bei drei Messungen bis auf, ein einziges Mal auch über 150 mm hinauf, aber er scheint doch in der Regel um 140 mm zu liegen. Jedenfalls zeigt der Fall, dass der Tagdruck um die obere Grenze des physiologischen Wertes liegen kann, und sogar unter der Grenze, die z. B. STRAUSS zwischen den hypertonischen und anhypertonischen Nephritiden aufstellt (150 mm), in der Periode, in der die Herzhypertrophie sich entwickelt. Von der etwas zweifelhaften Herzhypertrophie in Fall 42 müssen wir annehmen, dass sie sich unter gleichen Umständen entwickelt hat. Man war auch schon früher aufmerksam geworden auf diese »Fälle von Nephritis mit Herzhypertrophie ohne Blutdruckerhöhung», und diskutierte die mögliche Ursache für die Hypertrophie. SCHLAYER (48 a) griff jedoch zu der rein hypothetischen Erklärung, dass die Hypertrophie hier von einer von der Nephritis hervorgerufenen primären Einwirkung auf das Herz verursacht werde. VOLHABD (55) meint dagegen, dass auch hier die Blutdruckerhöhung schuld sei, nämlich die bei den Nephritikern so gewöhnlichen Extrasteigerungen, die leicht der Aufmerksamkeit des Arztes entgehen können. Die hier nachgewiesene Erhöhung des Nachtdruckes erst scheint die Genese dieser Herzhypertrophien in das rechte Licht zu setzen.

Nachdem diese Arbeit fast völlig fertiggestellt war, hat der Schwede ESKIL KYLIN (30) seine Untersuchungen über den KAPILLARDRUCK veröffentlicht. Seine Resultate dürften, mit diesen Untersuchungen zusammengehalten, von grossem Interesse sein.

Betreffs der angewandten Technik und der übrigen Einzelheiten sei auf die Originalarbeit verwiesen und nur sein Fund hier kurz zusammengefasst. Mit einer anscheinend sehr exakten Methode, bei direkter mikroskopischer Betrachtung der Hautkapillaren im Nagelfalz, fand er bei Normalen einen Kapillardruck, der zwischen 110 und 190 schwankte, bei einem Durchschnittswert vom 150 mm Wasserdruck. Während er bei gutartiger Hypertonie keinerlei Erhöhung des Kapillardruckes findet, hat er bei akuten und subakuten Glomerulonephritiden und anscheinend auch bei den malignen Nephrosklerosen eine bedeutende Erhöhung dieses Druckes nachgewiesen, meist zwischen 3—500 mm Wasserdruck. Er hat somit gezeigt, dass es zwei Arten Blutdrucksteigerung gibt, eine, die mit Steigerung des Kapillardrucks einhergeht und darin seine Erklärung findet, und eine, die ohne Kapillardrucksteigerung verläuft. Bei den im diesem Zusammenhang besonders interessierenden akuten Glomerulonephritiden glaubt er zeigen zu können, dass Kapillardruck und arterieller Druck im grossen und ganzen sich einander folgen. Jedoch gibt es einzelne Individuen, namentlich ältere, die noch einen arteriellen Blutdruck von 135—140 mm Hg. haben, wenn der Kapillardruck normale Werte erreicht hat, während andere, namentlich junge Individuen, bei diesem Wert für den arteriellen Druck einen ausserordentlich hohen Kapillardruck aufweisen. Diese letztgenannten bekommen erst normalen Kapillardruck, wenn der arterielle Druck bis auf 100—105 mm Hg heruntergegangen ist. Dies erklärt Verfasser damit, dass der normale arterielle Druck der letztgenannten bei 100—105 mm Hg liege, während die Individuen, die normalen Kapillardruck schon bei einem arteriellen Druck von 135—140 mm Hg haben, diesen letztgenannten Wert als ihren normalen arteriellen Druck besitzen. Für diese Annahme meint er in folgender Beobachtung eine Stütze zu finden: der bei Beginn der Erkrankung konstatierte arterielle Druck ÷ der gleichzeitig registrierten Kapillardruck*steigerung* (umgerechnet in mm Hg) ist im grossen und ganzen identisch mit dem Wert, den man nach überstandener Krankheit für den arteriellen Druck findet. (Die Kapillardrucksteigerung wird berechnet, indem man von dem gefundenen Kapillardruck den durchschnittlichen Normalwert, 150 mm Wasser, abzieht.) Am häufigsten sieht man den arteriellen Druck unter die normale oberste Grenze sinken, z. B. 135 mm Hg. während der Kapillardruck noch deutlich erhöht ist. Zugleich mit der fortschreitenden Besserung sinkt jedoch der Kapillardruck weiter, bis normale Werte gefunden werden. In der Regel wird jedoch dieser Normalwert noch nicht erreicht sein, wenn Patient das Krankenhaus verlässt; die meisten wurden mit leicht erhöhtem Kapillardruck entlassen.

Diese Arbeit habe ich so ausführlich besprochen, weil die nachgewiesenen Veränderungen des Kapillardruckes meine eigenen Resultate zu bekräftigen scheinen. Ebenso, wie der Kapillardruck erhöht gefunden wurde auch in den Fällen, wo der Tagdruck innerhalb der physiologischen Grenzwerte liegt, habe ich unter entsprechenden Verhältnissen erhöhten Nachtdruck nachgewiesen, und gleich dem Kapillardruck sieht man den Nachtdruck in der Reconvalescenz langsam fallen und sich dem Normalwert nähern, der aber auch nicht immer bei der Entlassung erreicht worden ist, während der Tagdruck sich dabei unverändert halten kann. Es sieht sonach aus, als zeige der Kapillardruck eine grössere Übereinstimmung mit der Nachtdruckkurve, als mit der des Tagdruckes.

Das gegenseitige Verhältnis dieser Werte — Kapillar-, Tag-, und Nachtdruck, — können wir uns klar machen, wenn wir davon ausgehen, dass die akute Glomerulonephritis nicht allein von Kapillardrucksteigerung begleitet wird, sondern auch von einem abnormen Kontraktionszustand in den peripheren kleinen Arterien. Die Erhöhung des Tagdruckes würde dann bedingt sein sowohl von der Kapillardrucksteigerung, als auch von den Kontraktionen in den kleinen Arterien: dieser Kontraktionszustand wird jedoch ganz oder teilweise während des Schlafes aufgehoben, und der dann gefundene Wert des Nachtdruckes wird also ein mehr oder weniger reiner Ausdruck für den Einfluss der Kapillardrucksteigerung auf den Blutdruck. Wenn Kylin bei einzelnen in der Reconvalescenz normalen Kapillardruck mit leicht erhöhtem Tagdruck von 130—140 mm findet, muss nach dieser Auffassung dieser erhöhte Tagdruck von den Kontraktionen in den kleinen Arterien verursacht sein. Dieser leicht erhöhte Tagdruck kann entweder in Übereinstimmung mit Kylins Ansicht der normale Tagdruck des Patienten sein, oder, — und das sollte meiner Meinung nach das häufigere sein, — die Erhöhung ist der Ausdruck für die bis weit in die Reconvalescenz hinein vorhandene pathologisch vermehrte Reizbarkeit des vasomotorischen Apparates, wobei der Arteriotonus selbst durch leichte Reize gesteigert wird, so z. B. wenn Patient aufstehen darf oder psychischen Einflüssen ausgesetzt wird. (Bei den Fällen 30, 31 und 32 erinnern wir daran, dass die Tagdruckerhöhung in der Reconvalescenz auf diese Weise erklärt wurde, während der Nachtdruck dem Normalwert sich nähert oder ihn erreicht; da hierbei die Besserung gleichmässig und ungestört verläuft, sollte man annehmen können, von Kylins Resultaten aus gesehen, dass auch der Kapillardruck dieser Patienten in diesem Stadium annähernd normal gefunden würde.)

Wenn man andrerseits bei einem Tagdruck von 130—140 mm einen stark erhöhten Kapillardruck findet, müssen wir annehmen, dass sich die abnormen Kontraktionen in den perie pheren Arterien nicht besonders geltend machen (psychisch-Ruhe, Bettruhe?, geringere Irritabilität der Vasomotoren?). Der Patient befindet sich dann in einem latent hypertonischen Stadium mit der Kapillardrucksteigerung entsprechend erhöhtem Nachtdruck, und einem nur ganz wenig höher liegenden Tagdruck. Wenn man in einigen von KYLINS Blutdruckkurven starke Steigerung des Tagdruckes trotz gleichzeitigem Fall des Kapillardruckes sieht, so kann auch dies die von mir hier vorgebrachten Gesichtspunkte stützen.

Es hat also den Anschein, dass wir nach dem Verhalten des Blutdruckes zwei Typen von akuter Glomerulonephritis aufstellen können: eine mit, und eine ohne Vasolabilität. — Beiden gemeinsam ist erhöhter Kapillar- und Nachtdruck. Bei Anwesenheit der Vasolabilität ist der Tagdruck deutlich erhöht, bei ihrem Fehlen liegt der Tagdruck innerhalb der physiologischen Grenzen, die Hypertonie ist latent.[1] — Einen ganz klaren Einblick in diese Verhältnisse wird man erst bei Messung von Kapillar- Tag- und Nachtdruck erhalten können. Leider hatte ich bisjetzt noch keine Gelegenheit, solche Untersuchungen auszuführen, da mir KYLINS Apparat nicht zur Verfügung stand.

Kasuistik.

Fall 26: Sigrid O. geb. 26. 4. 1913. Schuhmachermeisterstochter. Aufn. 4. 8. Entl. 22. 9. 20.

Masern und Keuchhusten mit 3 Jahren. Sonst gesund bis ca. 10. 7., als sie zu kränkeln begann, Schnupfen und Husten. Dies dauerte etwa 2 Wochen, danach war sie anscheinend einige Tage gesund. Am 25. 7. bekam sie Kopfschmerzen, Atembeschwerden und Anschwellung im Gesicht, was sich in den nächsten Tagen verschlimmerte.

Stat. präs.: Leichtes Gesichtödem, Wohlbefinden: Temp. normal. Puls 116, dreimal vereinzelte Extrasystolen. Resp. 32 ohne Beschwerden. Zunge feucht, weisslich belegt. Rachen o. B. Herzdämpfung leicht vergrössert. Spritzenstoss im 4. ICR etwas ausserhalb der Mam.linie: 2. Pulmonalton accentuiert. Urin: sauer, spec. G. 1022, graubrauner flockiger Bodensatz. Alb. + Guajac + Mikrosk.: zahlreiche weisse und rote Blk. und spärliche hyaline Zylinder.

---

[1] Vergl. Anmerkung S. 8.

KYLIN schliesst sich in der Seite 424 I besprochenen Arbeit mit Unterstützung meiner Resultate der hier vorgebrachten Auffassung an.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
5/8	117	98	19		
7/8	118	90	28	7/8	Rest N = 0,686 ‰
11/8	100	85	15		Phenolsulpho 70 + 5 = 75 %
17/8	98	80	18	14/8	Rest N = 0.194 ‰
18/8	100	80	20		
24/8	95	75	20		
7/9	94	79	15		

Urin: Guajak + bis 8. 1., später mikrosk. Blut. Alb. + bis 8. 1. Spur bis 15. 9. später ÷

Epikrise: Akute Glomerulonephritis, latente Hypertonie. Heilung.

Fall 27. Edvin S. Schulknabe, geb. 1. 1. 1906. A. 13. 3., E. 1. 6. 1920.

Bisher gesund. Seit 14 Tagen erkältet ohne Husten, aber mit leichten Schluckbeschwerden. Dabei Stiche in der rechten Brustseite, Dyspnoe, leichte Temperaturen. Oedem nicht beobachtet.

Stat. praes. Leichtes Gesichtsoedem. Grauweisse Pfröpfe in den krachmandelgrossen Tonsillen. Temp. 37,9. R. h. u. Knistern und leichte Dämpfung. Herzspitzenstoss am deutlichsten in der Mam.-linie, aber auch etwas ausserhalb derselben im 4. ICR fühlbar, der 2. Ton gespalten, klappend, sonst reine Herztöne. Urin: dunkel schmutzigbraun. Guajak + alb. + (Esbach 3 ‰) Mikrosk.: rote und weisse Blk., Zylinder von roten Blk. Wegen Abschälung an den Fusssohlen Verlegung in die Infektionsabtlg., von wo jedoch nach einer Woche Rückverlegung, da die Abschälung ohne Anzeichen einer weiteren Ausbreitung aufgehört hat.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum	
18/3	125				
19/3	130	118	12		
30/3	147	122	25	27/3	Phenolsulpho 45 + 23 = 68 %
31/3	147	108	39		Ur. 0,87 ‰.
15/4	130	106	24		
28/4	107	100	7	4/4	1 L. Wasser, ausgeschieden 970 ccm niedrigstes spez. Gew. 1002.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum	
$^{29}/_{4}$	108	95	13	$^{8}/_{4}$	Ur 0,605 $^0/_{00}$
$^{7}/_{5}$	105	96	9	$^{4}/_{5}$	Ur 0,39 $^0/_{00}$
$^{18}/_{5}$	108	85	23	$^{21}/_{5}$	Strauss: Ausgesch. 950 ccm spez. Gew. 1002—1026 NaCl 1—9 $^0/_{00}$.
$^{21}/_{5}$	105	85	20		
$^{28}/_{5}$	108	84	24		*Urin:* Guajak +, Alb. + bis $^{16}/_{5}$. Vom $^{18}/_{5}$ an Guajak ÷ Alb. Spur, mikrosk. rote Blk.

Epikrise: Scharlach(?) Glomerulonephritis. Relative Heilung: Latente Hypertonie, besonders bemerkenswert vom 28. 4. an, weil vorher der Tagdruck etwas erhöht ist. Gleichmässig fallender Nachtdruck vom Beginn der Erkrankung bis zu ihrer relativen Heilung. Die gleichzeitige Besserung der Nierenfunktion kann man bei Betrachtung der Werte für Ur verfolgen.

Fall 28. Erik K. Schulknabe, geb. 29. 6. 1906. A 13. 12. 19. E 4. 5. 20.

Masern und Keuchhusten vor der Schulzeit. Voriges Jahr im Sommer und vor 4 Wochen halskrank. Vor 8 Tagen Kopfschmerzen und etwas später Anschwellungen an Gesicht und Körper.

Stat. praes. Etwas Gesichtsoedem. Puls 56—60 mit einzelnen Extrasystolen. Bedeutendes Oedem der Abdominalhaut, Scrotum und Sacralregion. Spitzenstoss 5. ICR in der Mam.linie, Herzdämpfung relativ 2., absolut 3. Rippe bis l. Sternalrand. Reine Herztöne. Dämpfung r. h. u. mit schwachem Atemgeräusch. Ascites zweifelhaft. Urin: sauer, trübe, spez. Gew. 1010 (nach Fällung des Eiweisses). Alb. + (Esbach 12 $^0/_{00}$) Guajak + Mikrosk. rote u. weisse Blk., kurze gekörnte, hyaline und Blutkörperchenzylinder.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{13}/_{12}$ 19	152				
$^{14}/_{12}$	132	118	14		
$^{16}/_{12}$	132			$^{16}/_{12}$	Rest N 0,114 $^0/_{00}$ Phenolsulpho 46 + 10 = 56 %
$^{17}/_{12}$	145	115	30	$^{17}/_{12}$	Rest N = 0,105 $^0/_{00}$
$^{18}/_{12}$	135	107	28	$^{23}/_{12}$	» » = 0,84 $^0/_{00}$
$^{2}/_{1}$ 20	145	100	45	$^{27}/_{12}$	1 L. Wasser: ausgeschieden 200 ccm, niedrigstes spez. Gewicht 1010.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
9/1	99[1]				
12/1	108	100	8		
14/1	108	98	10	14/1	Rest N = 0,35 ‰
3/3	114	84	30	3/3	1 L. Wasser: ausgesch. 350 ccm, niedrigstes spez. G. 1005.
28/4	118	74	44		

Urin: Guajak + bis 29. 12.; später mikr. Blut ausser an drei Tagen nach dem 3. 3., an denen Patient starke Haematurie bekam. Alb.menge rasch fallend bis auf Spuren. Oedem bis 8. 1. langsam steigend. Während der Nacht zum 9. 1. starke Diurese. In dieser Woche starker Gewichtsverlust. Entlassen symptomenfrei abgesehen von dem geringen Urinbefund.

Epikrise: Akute Glomerulonephritis nach Angina, relative Heilung. Latente Hypertonie. Der Nachtdruck sinkt weiter ab, während sich der Tagdruck vom 9. 1. an auf niedrigem Niveau hält. Die Funktionsprüfungen zeigen Besserung an. Am 9. 1. ist der Tagdruck während des Kollapszustandes niedriger, als sonst.

Fall 29. Ansgar H. Schulknabe, geb. 17. 3. 07. A. 27. 11. 19. E. 7. 2. 20.

Masern, Keuchhusten und Bronchitis vor dem 2. Lebensjahre. Vor 5 Wochen acht Tage lang Angina. Danach gesund bis 10. 11. (3 Wochen lang), dann wieder Angina mit starken, ausgedehnten Gelenkschmerzen sowie Oedem an Füssen und Brust. Zugleich Albuminurie und 3 Tage vor der Aufnahme auch Haematurie. Stat. praes.: Blasses, gedunsenes Gesicht. Puls 134 regelmässig. Temp. 38. Rachen gerötet und geschwollen am meisten rechts. Kein Belag. Starke Schmerzen in den meisten, Rötung und Schwellung einzelner Gelenke. Spitzenstoss 4. ICR in der Mamillarlinie. Herzdämpfung: absolut 3. Rippe, Mitte des Sternum. Erster Ton leicht unrein, 2. klappend. Kein Ascites. Unterschenkeloedem. Urin: rötlich, sauer, spez. Gew. 1014. Alb. +, Guajak +, mikrosk. rote und weisse Blk., zahlreiche gekörnte und hyaline Zylinder.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
27/11	140			2/12	Phenolsulpho: 18 + 13 = 31 %
13/12	115	98	17	4/12	Rest N = 0,98 ‰
15/12	118	98	20	16/12	Phenolsulpho 26 + 13 = 39 %
17/12	115	90	25		

---

[1] Kollaps.

Datum	*Blutruck* Tagdruck	(mm Hg) Nachtdruck	Differenz	Datum	*Funktionsprobe*
19/12		93		21/12	1 L. Wasser: Ausgesch. 800 ccm niedrigstes spez. Gew. 1002.
20/12	122				
28/1	115	84	31	23/12	Rest N = 0,54 $^0/_{00}$
				7/2	Phenolsulpho 69 + 8 = 77 %

Urin: Guajak und Alb. + bis 27. 12. Später mikrosk. rote Blk. und einzelne Male Spur alb. Oedemfrei vom 5. 12. an. Nachuntersuchung 15. 2: Urin o. B., Wohlbefinden.

Epikrise: Rheumatismus akut. und akute Glomerulonephritis nach Angina. Heilung. Wegen der Gelenkschmerzen vor dem 13. 12. keine systematische Blutdruckmessung. Danach latente Hypertonie mit zur Norm abfallendem Nachtdruck.

Fall 30. Halfdan N. Tabaksarbeiter, geb. 1. 10. 1900. A. 23. 4. E. 6. 8. 19.

Aufgenommen mit linksseitiger seröser Pleuritis, die vor etwa 14 Tagen aufgetreten ist. Urin war o. B. Am 20. 5. war das Exsudat geschwunden. Guter Allgemeinzustand, leichte subfebrile Temperaturen. Am 30. 5. Erbrechen und Temperatursteigerung. 5. 6. leichtes Oedem in Gesicht, Sakralregion und auf der Brust. Organuntersuchung ohne besonderen Befund. Urin: alb. +, Guajak +, mikrosk.: rote u. weisse Blk. und zahlreiche gekörnte Zyl.

Datum	*Blutdruck* (ohne Veronal) Tagdruck	(mm Hg) Nachtdruck	Differenz	Datum	*Funktionsprobe*
7/6	170			5/6	Phenolsulpho 21 + 5 = 26 % Rest N = 0,82 $^0/_{00}$
11/6	168	140	28		
12/6	167	132	35	12/6	Phenolsulpho 27 + 19 = 46 % Rest N = 0,68 $^0/_{00}$
13/6	168	135	33		
15/6	166	115	51		
19/6	150	120	30	17/6	Phenolsulpho 38 + 19 = 57 % Rest N = 0,77 $^0/_{00}$
21/6	130	115	15		
24/6	130	115	15		
25/6	128	115	13	26/6	Phenolsulpho 42 + 12 = 54 % Rest N = 0,32 $^0/_{00}$. STRAUSS: Ausgeschieden 1050 ccm: Spez. Gew. 1003—1023. NaCl 2—6 $^0/_{00}$
28/6	125	110	15		

Blutdruck (ohne Veronal)				*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{30}/_{6}$	131	105	26		
$^{18}/_{7}$[1]	138	105	33		
$^{23}/_{7}$	150	110	40		
$^{28}/_{7}$	145	105	40		
$^{30}/_{7}$	155	110	45		
$^{31}/_{7}$	150	105	45		
$^{1}/_{8}$	145	105	40		
$^{3}/_{8}$	150	105	45		

Urin: alb. + bis zur Entlassung (ca. $^{1}/_{2}\,^{0}/_{00}$) Mikrosk.. rote Blk. bis 26. 7., später o. B. mit Ausnahme einzelner gekörnter Zylinder. Oedemfrei vom ca. 20. 6. an.

Epikrise: Akute Glomerulonephritis in Rekonvaleszenz nach seröser tbc Pleuritis. Relative Heilung. Im ersten Stadium hoher Tag- und Nachtdruck mit grossen Schwankungen. Etwa vom 21. 6. an latente Hypertonie mit geringem Blutdruckfall während des Schlafes. Infolge des Aufstehens in der Rekonvaleszenz steigt der Tagdruck, während der Nachtdruck unverändert bleibt (leicht erhöht bis zur Entlassung), wodurch der Druckfall in dieser Periode wieder gross wird.

Fall 31, Fritjof H., Laufbursche, geb. 1. 2. 1904. A. 22. 7. E. 16. 8. 19.

Masern und Scharlach vor 2 und 3, Lungenentzündung vor 1$^{1}/_{2}$ Jahren. Vor 14 Tagen linksseitige Halsentzündung, die im Verlauf von 8 Tagen ohne zu abscedieren zurückging. Später fühlte Patient sich matt, Kreuzschmerzen, trüber Urin, geschwollenes Gesicht.

Stat. praes.: Kein Gesichtsoedem, Puls 50, Temp. normal, gerade nachweisbares Cruraloedem. Leichte Drüsenschwellung in der Retroangulär- und Axillarregion. Linke Tonsille etwas grösser als rechte, ohne Rötung oder sonstige Schwellung Herzspitzenstoss im 5. ICR in der Mam.linie. Erster Ton etwas unrein im 2. linken ICR. Urin: etwas unklar, sauer, spez. Gew. 1020. alb. + (Esbach 1 $^{0}/_{00}$), Guajak +, mikrosk.: rote u. weisse Blk., vereinzelte gekörnte und hyaline Zylinder.

Blutdruck (ohne Veronal)				*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{26}/_{7}$	170	135	35	$^{24}/_{7}$	Phenolsulpho: 44 + 12 = 56 %
$^{27}/_{7}$	170	125	45	$^{25}/_{7}$	Strauss: Ausgeschieden 700 ccm, spez. Gew. 1004—1017

---

[1] Seit $^{17}/_{7}$ ausser Bett.

Blutdruck (ohne Veronal)				*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum	
28/7	154	129	25		
29/7	139	115	24		
30/7	135	120	15		
31/7	132	115	17		
3/8	130	112	18		
4/8	130	110	20		
6/8[1]	125	105	20		
7/8	140	110	30		
12/8	140	105	35		
15/8	145	110	35		

Urin: alb. ÷ mikrosk. Blut ÷ ab 2. 8.

Epikrise: Akute Glomerulonephritis nach Angina (phlegmonosa?), relative (oder vollständige?) Heilung.

Blutdruckkurve im grossen und ganzen wie bei Fall 29.

Fall 32. Valfred H. Werkstaatarbeiter, geb. 26. 2. 1903. A. 9. 10. 19. E. 23. 2. 20.

Als Kind Masern und Keuchhusten, sonst gesund. Vor 3 Wochen Fieber, starker Husten mit gelbem Auswurf. Vor 9 Tagen Schwellungen im Gesicht.

Stat. praes.: geschwollenes blasses Gesicht. Puls 80, leicht unregelmässig. Temp. 37.3—36. Beide Tonsillen geschwollen, namentlich die linke. Hinterm l. Unterkieferwinkel geringe Drüsenschwellung. Oedem in der Sakralregion. Spitzenstoss 5. u. 6. ICR innerhalb der Mam.linie. 1. Ton an der Apex unrein. Zweifelhafte Accentuierung des 2. Aortentones. L. h. u. etwas feuchtes Rasseln. Eitriger Auswurf. Urin: blutig verfärbt, sauer, sp. Gew. 1010; alb. + (Esbach 3 ‰), Guajak +, mikrosk.: rote u. weisse Blk., gekörnte Zyl. und Epithelien.

Blutdruck (ab 29/11 incl. Veronal)				*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum	
9/10 19	165			10/10	Rest N = 0,77 ‰
11/10	180			11/10	Phenolsulpho 27 + 5 = 32 %
12/10	180	145	35		
13/10	175	135	40		
14/10	175	145	30		
15/10	150	125	25		
16/10	165	145	20		

---

[1] Sitzt vom 5/8 an auf.

Blutdruck ab $^{29}/_{11}$ incl. Veronal)				*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{17}/_{10}$	135	115	20		
$^{18}/_{10}$	130	120	10		
$^{19}/_{10}$	123	118	5	$^{28}/_{10}$	Rest N = 0,36 ‰, Phenolsulpho 28 + 11 = 39 %
$^{20}/_{10}$	120	105	15		
$^{21}/_{10}$	114	100	14		
$^{29}/_{11}$	126	118	8	$^{3}/_{11}$	STRAUSS: Ausgesch. 340 ccm spez. Gew. 1014—1016 NaCl 6—8 ‰
$^{15}/_{12}$	133	120	13		
$^{19}/_{12}$	133	110	23		
$^{6}/_{1}$ 20[1]	140	104	36	$^{16}/_{12}$	Rest N = 0,49 ‰, Phenolsulpho 59 + 12 = 71 %. STRAUSS: Ausgesch. 700 ccm, spez. Gew. 1003—1020
$^{8}/_{1}$	132				
$^{15}/_{1}$	118[1]	98	20		
	130				
$^{6}/_{2}$	128				
$^{7}/_{2}$	108[1]	88	20		

Urin: alb. und Guajak ÷ vom 3. 1. an. Danach nur mikrosk. vereinzelte rote Blk. und ein paar Mal Spur alb. Oedem verschwunden 18. 10. Später in der ersten Zeit leicht gedunsen im Gesicht.

Epikrise: Akute Glomerulonephritis nach akuter Bronchitis. Relative Heilung. Blutdruckkurve wie bei den 2 vorhergehenden Fällen. Doch ist das gleichmässige Sinken des Nachtdruckes unterbrochen von einer vom 29. 11.—19. 12. zu beobachtenden Steigerung, um danach bis zur Norm fortgesetzt zu werden. (Vergl. Kurve 5).

Fall 33. Harald N. Kontorist, geb. 1. 12. 1903. A. 4. 6. verlegt auf die chirurg. Station 8. 6., gestorben 13. 6. 20.

Mit 2 Jahren Pneumonie. Sonst gesund bis 2. 6., als nach einer Radfahrtour Schmerzen und Schwellung der rechten Knöchelgegend auftraten. Zugleich trüber dunkler Urin, Kreuzschmerzen und Erbrechen.

Status praes.: Leidlicher Allgemeinzustand, Temp. 38,9. Angeblich Schmerzen im r. Fuss und Kreuz. Herzspitzenstoss in und etwas ausserhalb der Mam.linie im 5. ICR. Organuntersuchung o. B. Rechte Knöchelgegend zeigt Rötung und Schwellung, die sich bis Mitte der Wade hinaufziehen. Urin: unklar, dunkelrot. Spez. Gew. 1015, sauer, alb. +, Guajak +, mikrosk.: rote Blk., Epithelien und gekörnte Zyl. Im Lauf den folgenden Tage zunehmende Schwellung der r. unteren Extremität, hohes Fieber, schlechter Allgemeinzustand. Nach der Verlegung in die chirurgische Abtlg. operiert (Inzision) am 8. 6.: Tod 13. 6. unter pyaemischen (uraemischen?) Erscheinungen und zunehmendem Sopor.

---

[1] vom $^{6}/_{1}$ an aufgestanden. Die mit [1] angemerkten Tagdrucke wurden nach mehrstündiger Bettruhe gemessen.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
4/6	135			4/6	Ur 0,30 ‰
5/6	160	120	40		
8/6	114	98	16	12/6	Ur 3,55 ‰ (30 Stunden ante mortem.)

Epikrise: Akute Osteomyelitis, akute Glomerulonephritis. Der Fall zeigt, wie eine schwere, infektiöse, fieberhafte Erkrankung den Blutdruck in kurzer Zeit sinken lassen und die typische Kurve verändern kann.

Fall 34. Fanny O. Dienstmädchen, geb. 16. 12, 1904. A. 13. 1. E. 23. 7. 20.

Mit 6 Jahren Scharlach ohne Nachkrankheiten. Mitte November 19 Schwellung an Füssen und Unterleib, ohne dass vorher Symptome einer Infektion aufgetreten wären. Ging erst am 6. 1. 20 zum Arzt und lebte seitdem auf Diät gesetzt. Urin war spärlich gewesen. Seit Beginn der Bettruhe etwas vermehrte Diurese und verminderte Schwellungen.

Status praesens: blass, gedunsen. Puls 96, Temp. normal. Oedem an den Unterschenkeln um die Knöchel und in der Sakralregion. Mittelgrosser Ascites. Ictus cordis in der Parasternallinie im 4. ICR. Herzdämpfung 4. Rippelinker Sternalrand. Töne rein, zweifelhafter Accent des 2. Aortentones. Urin: hell, sauer, spez. Gew. (nach Eiweissausfällung) 1015, alb. + (Esbach 7 ‰), Guajak ÷ mikrosk.: rote u. weisse Blk., gekörnte u. hyaline Zylinder.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
13/1	118			17/1	Phenolsulpho 39 + 10 = 49 %
26/1	132	110	22		
28/1	143	130	13		
6/2	138	128	10	10/2	STRAUSS: Ausgeschieden 310 ccm. spez. Gew. 1005—1017 (nach Eiweissfällung) NaCl 1,5—4,1 ‰ (Oedemfrei mit »Oedembereitschaft«)
17/3	138	85	53		
19/3	139	93	46		
6/4	117	84	33		
6/5	128	87	41		
3/6	135	93	42	19/3	Phenolsulpho 52 + 12 = 64 % Ur 0,38 ‰

Oedeme und Ascites schwanden im Lauf des ersten Monats, waren aber vom 24. 3. wieder gerade noch nachweisbar in Gesicht und Sakralregion. Urin: Dauernd 7—12 $^{0}/_{00}$ alb. Blut nur mikroskopisch nachweisbar, ausser in den Tagen vom 10.—13. 4., an denen die Haematurie makroskopisch war. Sonst noch weisse Blk. und gekörnte Zylinder.

Epikrise: Akute (?) Glomerulonephritis unbekannter Aetiologie mit Übergang in chronische Nephrose. Blutdruckkurve: bis 6. 2. latente Hypertonie. Vom 17. 3. an normaler Nachtdruck, während sich der Tagdruck während des ganzen Krankenhausaufenthaltes auf dem gleichen (leicht erhöhten) Niveau hält. Auffallend ist der Gegensatz zwischen dem geringen Blutdruckfall im latent hypertonischen Stadium und dem sehr grossen (bis zum 53 mm Hg) späterhin. Anscheinend beginnt die Erkrankung als Glomerulonephritis (jedoch mit hohem Eiweissgehalt und nur mikroskopischer Haematurie), und entwickelt sich später zu einer chronischen Nephrose. Für Glomerulonephritis spricht die latente Hypertonie, die mikroskopische Haematurie und verminderte Phenolsulphoausscheidung; für Übergang in Nephrose im letzten Abschnitt der Krankheit der dabei normale Nachtdruck, die zunehmende Eiweissausscheidung und Neigung zu Oedemen, sowie die Vermehrung der Phenolsulphoausscheidung.

Fall 35. Alfred A. Arbeiter, geb. 1890. A. 8. 4. E. 12. 6. 20. Vor 1 Jahr Influenza. Vor 9 Wochen Kopf- und Rückenschmerzen. Zugleich blutiger Urin, der im Lauf von 3—4 Tagen wieder klar wird, aber nach Aussage des Arztes dauernd Eiweiss enthielt. Lag zu Hause 6 Wochen lang mit Diät zu Bett und ging dann wieder zur Arbeit, bis vor 8 Tagen der Urin wieder blutig wurde. In dieser Zeit, vor etwa 4 Wochen Gonorrhoe acquiriert, die unter Behandlung im Rückgang ist. Keine Oedeme.

Status praes.: Organuntersuchung ohne besonderen Befund. Morgens pus in urethra. Wohlbefinden. Urin: Gelb, etwas unklar. Spez. Gew. 1020, alb. +, Guajak +, mikrosk. zahlreiche rote Blk. in Haufen und Zylinder.

	Blutdruck			*Funktionsprobe*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{8}/_{4}$	140			$^{10}/_{4}$	Ur 0,42 $^{0}/_{00}$, Phenolsulpho 55 + 22 = 77 %
$^{9}/_{4}$	120	95	25		
$^{13}/_{4}$	140	85	55	$^{13}/_{4}$	Strauss: Ausgeschieden 740 ccm, spez. Gew. 1004—1022. NaCl 2—12 $^{0}/_{00}$
$^{4}/_{6}$	115				

Urin vom 6. 5. an Spur alb. Mikrosk. Blut. Nach Anstrengung 17. 5. 3 Tage lang starke Haematurie.

Epikrise: Akute Glomerulonephritis in Rekonvaleszenz? Oder Exazerbation einer akuten Herdnephritis? (unbekannte Aetiologie). Tagdruck labil mit Tendenz zu Steigerungen. Nachtdruck normal oder subnormal (sparsame Diät?).

Fall 36. Ella H. Stallmeistertochter, geb. 28. 2. 1904. A. 27. 8. 19. E. 17. 2. 20: Wiederholte A. 10. 4. E. 24. 7. 20.

Gelbsucht, Scharlach und Diphtherie vor 10, 8 und 2 Jahren. April 1919 Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen unter Schwellung in Gesicht und an den Füssen. Später Bettruhe unter privater Behandlung des Verf. Hierbei ständig Oedeme, spärliche Diurese, häufig Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Abgesehen von einer vorübergehenden Besserung im Juni mit reichlicher Diurese (bis zu 1200 ccm) und Abnahme der Oedeme keine deutliche Wirkung der Behandlung. Der Urin war dauernd blutig mit bis zu 11 ‰ Eiweiss. Die Funktionsprüfungen hatten folgendes Ergebnis: 7. 5. Rest N = 1,68 ‰ Phenolsulpho 6 + 6 = 12 %. 4. 6. Rest N = 1,12 ‰, Phenolsulpho 25 + 14 = 39 %. 27. 6. Phenolsulpho 30 + 20 = 50 %. Status praes.: Puls 92, stark oedematöses Gesicht namentlich an den Augenlidern, so dass Patientin nicht sehen kann. Auch sonst starke Oedeme, namentlich an den Unterschenkeln, der Sakralgegend und der Brust. Mittelstarker Ascites. *Herzspitzenstoss schwach im 4. ICR 1 cm innerhalb der Mam linie.* Herzdämpfung 4. Rippe bis linker Sternalrand. Urin: trübe, rötlich, sauer, spez. Gew. 1013 (nach Ausfällung des Eiweiss), alb. +, (Esbach 12 ‰), Guajak +. mikrosk.: zahlreiche gekörnte u. hyaline Zyl., Detritus, rote u. weisse Blk. 28. 8. wurden 2 l helle, fast farblose Ascitesflüssigkeit abgelassen.

Blutdruck				*Funktionsprüfungen*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
4/6	140	vor der Krankenhausaufnahme.			Siehe auch die Krankengeschichte.
27/6	115				
27/8	150			28/8	Rest N = 0,91 ‰ (in der Ascitesflüssigkeit).
14/9	137	118	19		
16/9	136	115	21		
17/9	139	116	23	20/9	Phenolsulpho 11 + 5 = 16 %
22/9	141	115	26		
7/10	147	122	25		
8/10	155	125	30		
9/10	148	120	28		
11/10	150	130	20		
12/10	147	128	19		
15/11	132	132	0	28/11	Rest N = 0.70 ‰. Phenolsulpho 12 + 7 = 19 %

Blutdruck				Funktionsprüfungen	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
20/11	143	132	11		
2/12	130	120	10		
13/12	132	124	8		
19/12		118		8/1	Phenolsulpho 15 + 10 = 25 %

Bei der Entlassung am 17. 2. 20 Wohlbefinden. Hat seit 3 Wochen täglich einige Stunden aufgesessen. Leichte Oedeme an den Füssen, gerade nachweisbarer Ascites. *Herzspitzenstoss ist nach aussen bis in und etwas über die Mam.linie gerückt und jetzt hebend.* Diurese spärlich 5—600 ccm. Urin wie bei der Aufnahme. Wieder zu Hause, ohne ärztliche Aufsicht. Ist den ganzen Tag auf. Dabei zunehmende Oedeme und am 10. 4. mittags 2 Krampfanfälle hintereinander mit Coma. Stat. praes.: 10. 4. 20 Comatös, Gesicht unförmig infolge des Oedems. Puls 140—160. Respiration tief, schnarchend. Grosse Oedeme über den ganzen Körper. Nach Venaesektion (200 ccm) aufklarendes Sensorium. Urin: wie früher, 7 °/oo alb. Augenhintergrund ophthalmologisch o. B.

Blutdruck				Funktionsprüfungen	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
30/3	160				
10/4	175			10/4	Ur 0,63 °/oo
15/4	180	145	35		
16/4	178	123	55	22/4	Phenolsulpho 13 + 8 = 21 %
7/5	160	135	25		

Bei der Entlassung: gleichmässige Besserung in den letzten Monaten. Diurese oft über 1000 ccm. Leichtes Oedem in Gesicht und Sakralregion.

Epikrise: Chronische Glomerulonephritis mit Niereninsuffizienz. Eklamptische Uraemie. Die Blutdruckkurve zeigt während des ersten Krankenhausaufenthaltes latente Hypertonie, teilweise jedoch etwas erhöhten Tagdruck. Hierbei entwickelt sich eine Herzhypertrophie, wie S. 454 gesprochen. Während des zweiten Krankenhausaufenthaltes hoher Tagdruck bei einem Nachtdruck von ungefähr demselben Niveau wie in der latent hypertonischen Periode.

Fall 37. Inga J. Bauarbeiters Ehefrau, geb. 7. 7. 1882. A. 22. 1. E. 26. 2. 20.

Als Kind Rose. 1908 nach Wochenbett Schwellung der Beine, die spontan wieder verschwand. 1911 Erkrankung des l. Beins, weswegen Amputation in der Mitte des Unterschenkels. Späterhin gesund, abgesehen von wiederholten, frühzeitigen Aborten. Vor 5

Tagen ausgetragenes lebendes Mädchen geboren. Während der Schwangerschaft dauernd Atemnot, Anschwellungen an Beinen und Armen. Stat. praes.: Wird kollabiert, cyanotisch, soporös eingeliefert. Puls 144, klein, weich, regelmässig. Respiration 34. Über'm Herzen doppelter 1. Ton mit Galloprhytmus. Systolisches Blasen am stärksten über der Spitze. 2. Pulmonalton accentuiert. Absolute Dämpfung 3. Rippe — l. Sternalrand. Ictus 5. ICR in der Mam. linie. Keine Oedeme. Organuntersuchung sonst o. B. Urin: sauer, gelb, klar. Spez. Gew. 1028, alb. + (Esbach $2^{1}/_{4}$ ‰) Guajak + mikrosk.: einzelne rote Blk. Späterhin dauernd alb. + Tagdruck bei der Aufnahme 110 mm. Es wurde die Diagnose vitium cordis mit Gehirnembolie gestellt. Der Blutdruck wurde erst wieder die beiden Tage vor der Entlassung gemessen und es war keine Gelegenheit, Funktionsprüfungen anzustellen.

Blutdruck

Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz
$^{21}/_{1}$	110[1]		
$^{24}/_{2}$	190	133	57
$^{25}/_{2}$	175	133	42

[1] Kollaps

Epikrise: Organisches Vitium cordis. Hemiplegie (Embolie? Apoplexie?) Chronische Glomerulonephritis. Hoher Tag- und Nachtdruck, grosse Schwankungen. Bei der Aufnahme niedriger Blutdruck im Kollaps.

Fall 38. Johan J. Maurergeselle. geb. 28. 6. 1883. A. 7. 7., E. 20. 9., Wiederaufn. 28. 9. 20.

Lues vor 4 Jahren. Chronischer Alkoholismus. Sonst gesund bis 29. 6. als Patient einen Anfall von unregelmässiger Herzaktion bekommt, bald schnell, bald langsam. Dabei sehr schwindelig und ängstlich. Später noch einige gleiche Anfälle. Stat. praes.: Gutes Aussehen, Puls 120, regelmässig. Über dem Herzen schwaches systol. Blasen. Wa R +. Urin gelb spez. Gew. 1030, alb. +, unter $^{1}/_{2}$ ‰, Urobilin +, Guajak ÷. Mikr. einzelne hyaline Cylinder. Während des Krankenhausaufenthaltes dauernd Puls über 100, meist 120. Alb. Spur oder ÷. Während des 2. Krankenhausaufenthaltes das gleiche Verhalten.

Blutdruck				*Funktionsprüfungen*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{7}/_{7}$	140				
$^{29}/_{7}$	120			$^{22}/_{7}$	Phenolsulpho 30 + 18 = 48 %.
$^{11}/_{10}$	170	130	40	$^{7}/_{10}$	Ur 0,29 ‰.
$^{14}/_{10}$	160	108	52		STRAUSS: Ausgesch. 1070 ccm, spez. Gew. 1003—1030, NaCl 2—13 ‰.

Epikrise: Chronische Glomerulonephritis? Gutartige Hypertonie? Während des letzten Krankenhausaufenthaltes hoher Tag- und Nachtdruck. Während des ersten Krankenhausaufenthaltes wurde der Nachtdruck nicht gemessen (latente Hypertonie?).

Fall 39. Nils W. Schmied, geb. 19. 10. 1881. A. 15. 5. E. 3. 7. 20.

Vor 15 Jahren Pneumonie. Späterhin jeden Winter Bronchitis. Im letzten Monat Dyspnoe bei Treppensteigen und Kopfschmerzen beim Arbeiten. In den letzten Woche Schmerzen in der l. Leistengegend und Schenkel mit zunehmender Schwellung der ganzen Extremität. In den letzten Tagen mit Fieber im Bett. Diurese war ziemlich hoch gewesen. Stat. praes.: Etwas dicker Mann, injiciertes Gesicht. Puls 100, Temp. 38,1 (später schnell abfallend). Ictus im 5. ICR. etwas innerhalb der Mam. linie. Dämpfung 4. Rippe — l. Sternalrand. Töne rein. Rechts h. u. handbreit über der Basis leichte Dämpfung. Vereinzeltes feuchtes Rasseln über beiden Lungen hinten. Linke untere Extremität geschwollen, leicht cyanotisch: schmerzempfindlich ganz oben vorne am Oberschenkel und mitten hinten auf der Wade. In der Leistengegend einige geschwollene Drüsen: kein fühlbarer Gefässstrang. Urin klar, dunkel, sauer, sp. Gew. 1021. Alb. +, Guajak ÷, mikrosk. zahlreiche weisse, einige rote Blk. sowie einzelne kurze gekörnte Cylinder.

	Blutdruck			*Funktionsprüfung*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{18}/_{5}$	140				
$^{21}/_{5}$	152	138	14		
$^{28}/_{5}$	138	120	18	$^{31}/_{5}$	Phenolsulpho 52 + 12 = 64 %.
$^{2}/_{6}$	136	112	24	$^{1}/_{6}$	Strauss: Ausgeschieden 285 ccm, sp. Gew. 1008—1019, NaCl 5—9 ‰.
$^{9}/_{6}$	140	112	28		

Der Urin enthielt nach dem 18. 5. kein alb. und nach dem 26. 5. keine roten Blk. mehr. Die untere Extremität war dauernd oedematös.

Epikrise: Akutes Aufflackern einer chronischen, bisher nicht bemerkten Glomerulonephritis (sog. Stadium II mit relativ guter Nierenfunktion), während einer akuten thrombophlebitis femoralis. Latente Hypertonie, die nach Schwinden des Urinbefundes weiterbesteht. Gegen die Diagnose latentes Stadium von gutartiger Hypertonie spricht der Urinbefund bei der Aufnahme, und in gewissem Grade auch das Alter des Patienten. Die mit der Straussschen Probe nachgewiesenen Funktionsstörungen können durch das Oedem der l. u. Extremität hervorgerufen sein (vergl. S. 452).

Fall 40. Elise H. Schneiderin, geb. 1902. A. 18. 10., E. 11. 12. 19.

Vor 5 Jahren Diphtherie. Dabei Nierenerkrankung, die angebl. nach 17 tägigem Krankenhausaufenthalt geheilt war. Vor 3 Jahren Pneumonie mit nachfolgender Nierenerkrankung von 2 Monate Dauer. Im vorigen Jahr nach Erkältung Nierenerkrankung mit 10-wöchentlicher Bettlägerigkeit. Vor 3 Tagen Halserkrankung und Albuminurie. Stat. praes.: Afebril. Etwas Schluckbeschwerden. Rachen gerötet und etwas geschwollen, namentlich die rechte Tonsille. Organuntersuchung o. bes. B. Urin: dunkel, rötlich, trübe. Spez. Gew. 1015, alb. + (Esbach 1,5 $^0/_{00}$), Guajak +, mikrosk.: rote u. weisse Blk., Epithelien, kurze gekörnte Cylinder.

	Blutdruck				*Funktionsproben*
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{22}/_{10}$	130			$^{23}/_{10}$	Phenolsulpho 61 + 5 = 66 %.
$^{25}/_{10}$	125			$^{25}/_{10}$	Strauss: Ausgesch. 510 ccm, sp. Gew. 1005—1019, NaCl 1,25—6 $^0/_{00}$.
$^{12}/_{11}$	127	105	22		
$^{18}/_{11}$	122	105	17		

Urin: Guajak + bis 4. 11., danach auch mikrosk. Blut ÷. Eiweissmenge bis zu gerade nachweisbarer Spur bei der Entlassung absinkend.

Epikrise: Akutes Aufflackern einer chronischen Glomerulonephritis während einer Angina. Latente Hypertonie. Jedoch Tagdruck etwas höher, als gewöhnlich bei Frauen. Die Blutdruckveränderung deutet auf diffuse Nierenaffektion. Ohne Messung des Nachtdruckes wäre die Wahrscheinlichkeitsdiagnose gewesen: chronische nicht diffuse »Herdnephritis». (Vergl. S. 452).

Fall 41. Anna N. Dienstmädchen, geb. 6. 10. 1891. A. 23. 10. 19. E. 9. 2. 20.

1913 Typhus, Febr. 1919 Gonorrhoe. 25. 8. 19 nicht voll ausgetragenes, aber sonst gesundes Mädchen geboren. Während der Gravidität sehr krank, so vom Mai an Anschwellungen an den Beinen. 30. 5. plötzlich starke Kopfschmerzen mit herabgesetzter Sehfähigkeit rechts. Wurde aufgenommen im Reichshospital, med. Abtlg. B., wo sie vom 4. 6.—7. 7. 19 mit der Diagnose Nephritis, Hemianopsie, lag. Die freundlichst vom Oberarzt der Abteilung, Prof. Dr. med. P. F. Holst zur Verfügung gestellte Krankengeschichte ergibt, dass sich bei Untersuchung in der Augenklinik normale Medien und Hintergrund fanden sowie rechtsseitige Hemianopsie (Diagnose: Blutung im l. Occipitallappen). Von der med. Abtlg. B. des Reichshospitals überführt zur Frauenklinik, wo Patientin post partum Rachendiphtherie bekam, verlegt mit ihrem Kind auf Ullevaals Infektionsabtlg., von wo sie am 23. 10. auf diese Abtlg. verlegt wird. Stat. praes: Gutes Aussehen. Puls 64, regelmässig. Ictus im 5. ICR innerhalb der Mam. linie. 2. Aortenton leicht accentuiert. Gesichtsfelduntersuchung zeigt in allgemeinen unverändertes Bestehen der früher nachgewiesenen Hemianopsie. Organuntersuchung sonst o. B. Wa R ÷. Urin: Alb. ÷, Guajak ÷, mikrosk.: vereinzelte rote, mehrere weisse Blk. und Bruchstücke hyaliner Cylinder. Späterhin alb. teils ÷, teils Spur, wiederholte mikroskop. Untersuchungen o. B.

Blutdruck				*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum	
23/11	110			1/11	Phenolsulpho 38 + 10 = 48 %.
28/11	132	120	12	1/11	Strauss: Ausgesch. 242 ccm, sp. G. 1014—1019, NaCl 6—9 ‰, Rest N = 0,63 ‰.
15/12		107			
6/12	112				
7/12	125	100	25	20/12	Strauss: Ausgesch. 310 ccm. sp. G. 1006—1015, NaCl 2,7—9 ‰, Phenolsulpho 41 + 10 = 51 %.

Während des Krankenhausaufenthaltes Wohlbefinden, niemals Oedeme. Diurese 1000—1500 ccm.

Epikrise: Chronische Glomerulonephritis mit homonymer Hemianopsie auf Grund einer Blutung im l. Occip. Lappen. Latente Hypertonie (vergl. S. 453).

Fall 42. Harry O. Seemann, geb. 2. 8. 1897. A. 1. 5. E 26. 5. 20.

1907 Keuchhusten und Bronchitis. 1919 wegen Peritonitis nach akuter Appendicitis operiert. Frühling 1919 Influenzapneumonie mit nachfolgendem Empyem, das operiert wurde. Danach Mattigkeit und Kränklichkeit. 15. 3. Aufn. auf der chirurg. Abtlg. wegen des Empyems: nach Incision am 19. 3. und nachfolgender Drainage verlegt wegen mehrere Wochen dauernder Albuminurie am 1. 5. Stat. praes.: Guter Allgemeinzustand. Puls 84, regelmässig. Ictus im 5. ICR in und etwas ausserhalb der Mam. linie leicht hebend. Hinten u. vom angulus scap. bis zur Basis leichte Dämpfung und abgeschwächtes Atmen, daselbst verheilte Operationswunde. Urin: Klar, gelb, Spec. G. 1018, alb. + (Spur), Guajak ÷, mikrosk. nichts. Später alb. ÷, mikr. o. B.

Blutdruck				*Funktionsprüfung*
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck (mm Hg)	Differenz	Datum
4/5	150			
5/5	148	118	30	

	Blutdruck			*Funktionsprüfung.*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
6/5	135	110	25	6/5	Phenolsulpho 80 + 10 = 90 %.
7/5	125	100	25	7/5	Strauss: Ausgesch. 865 ccm, spez. Gew. 1005—1031, NaCl 1—11 0/00.
18/5	140	103	37		

Epikrise: Herzhypertrophie(?), der leicht erhöhte Nachtdruck zusammen mit der Anamnese und der vorhergegangenen Albuminurie deuten auf chronische diffuse Glomerulonephritis. Der verhältnismässig hohe Tagdruck deutet in dieselbe Richtung (vergl. S. 453).

Fall 43. Gudrun M. Tochter eines Grosskaufmanns, geb. 1. 9. 1907. A. 2. 2. E. 12. 2. 20.

Juli 1918 Angina, dabei Oedeme und Albuminurie. Deswegen 4 Monate zu Bett unter Diät, ohne voll wiederhergestellt zu werden. Danach oft kränklich. War jedoch im letzten halben Jahr ganz frisch. Hat keine Anschwellungen bemerkt. Stat. praes.: guter Allgemeinzustand. Andeutung von Oedemen an den Knöcheln. Organuntersuchung o. bes. B. Urin, gelb, klar, sauer. sp. G. 1014, alb. + (Esbach 6 0/00), Blut +, mikr.: rote u. weisse Blutk, Epithelien, hyaline u. Epithelcylinder.

	Blutdruck			*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
3/2	143				
6/2	140	115	25		
7/2	147	110	37	7/2	Strauss: Ausgesch. 275 ccm, sp. G. 1006—1008, NaCl 1,8—4,2 0/00. Phenolsulpho 18 + 28 = 46 %.

Epikrise: Chronische Glomerulonephritis mit Niereninsuffizienz, dauernd leicht erhöhter Tagdruck, deutlich erhöhter Nachtdruck.

Fall 44. Johan, M. R. Krankenwärter, geb. 7. 1. 99. A. 27. 5. E. 7. 6. 20.

1914 Rückenschmerzen und Albuminurie, weswegen kurze Krankenhausbehandlung, später gesund. Vor 3 Wochen bei Untersuchung wegen eines ärztlichen Attestes Albuminurie festgestellt, weswegen z. B. aufgenommen. Stat. praes.: Guter Allgemeinzustand, Organuntersuchung o. B. Urin klar, sauer, sp. G. 1023, mikr. keine Formelemente, alb. + in Abendproben, ÷ in Morgenproben.

	Blutdruck			*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{29}/_{5}$	125	98	27		
$^{30}/_{5}$	114	97	17	$^{31}/_{5}$	Strauss: Ausgesch. 1050 ccm, sp. G. 1002—1020, Phenolsulpho 34 + 17 = 51 %.

Epikrise: Albuminuria orthotica, normaler Tag- und Nachtdruck.

Fall 45. Bertha M. Dienstmädchen, geb. 26. 2. 94. A. 20. 1. E. 4. 2. 20.

Seit Sommer 1919 Schmerzen in der Lendengegend, namentlich bei schwerer Arbeit. Vor 10 Tagen glaubte sie selbst Anschwellung im Gesicht gemerkt zu haben. Vom Arzt wurde Albuminurie festgestellt. Daraufhin Milchdiät und Bettruhe, Stat. praes.: Organunters. o. B. Urin: alb. + (Spur) im Abendurin, ÷ im Morgenurin. Mikr. keine Formelemente.

	Blutdruck			*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{21}/_{1}$	145	95	50		
$^{24}/_{1}$	115			$^{24}/_{1}$	Phenolsulpho 68 + 23 = 91 %.
$^{26}/_{1}$	105	88	17	$^{31}/_{1}$	Strauss: Ausgesch. 860 ccm, sp. G. 1002—1028, NaCl 1—10 ‰.

Epikrise: Albuminuria orthotica, normaler Tag- und Nachtdruck. Der hohe Tagdruck am 21. 1. muss als auf zufälliger Steigerung (Nervosität) beruhend aufgefasst werden.

Fall 46. Rolf O. J. Eisenbahnarbeiter, geb. 4. 1. 1900. A. 9. 1. E. 21. 1. 20.

Masern und Röteln als kleines Kind. Vor 2 Jahren Bronchitis, im vorigen Jahr Influenza. Fühlte sich danach schlapp. Perioden mit häufigem Wasserlassen und Brennen. Vor 8 Tagen liess er sich untersuchen und dabei wurde, ebenso wie danach noch einmal, Eiweiss im Urin festgestellt. Stat. praes.: Blass, etwas mager. Organuntersuchung negativ. Urin: hell, klar, sp. Gew. 1020, alb. + (Spur) im Abendurin, ÷ im Morgenurin. Mikr.: keine Formelemente.

	Blutdruck			*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{19}/_{1}$	130	unruhiger Schlaf		$^{13}/_{1}$	Phenolsulpho 67 + 14 = 81 %.
$^{20}/_{1}$	135	98	37	$^{15}/_{1}$	Strauss: Ausgesch. 1530 ccm, sp. Gew. 1003—1026, NaCl 2.25—15 ‰.

Epikrise: Albuminuria orthotica. Kein erhöhter Nachtdruck. Tagdruck höher als gewöhnlich, muss aber bei der guten Nierenfunktion und dem normalen Nachtdruck als physiologisch aufgefasst werden.

Fall 47. Ragnhild J. Packerin, geb. 6. 9. 1896. A. 29. .3 E. 24. 4. 20.

Mit 11 Jahren bei einer Schuluntersuchung Albuminurie nachgewiesen, die im Lauf einiger Tage verschwand. Mit 15 Jahren Scharlach und Diphtherie. Später gesund, bis sie vor 5—6 Wochen einen Anfall von Kopfschmerzen bekam. Diese wurden vor 3 Wochen so stark, dass sie mit der Arbeit aufhören musste. Wegen Nierenkrankheit eingeliefert. Stat. praes.: Mager und blass. Organuntersuchung negativ, Urin gelb, sauer, klar, sp. G. 1020. Alb. + (Esbach $^{3}/_{4}$ $^{0}/_{00}$), Guajak ÷, mikr.: keine Formelemente. Später alb. + im Abendurin, ÷ im Morgenurin. Sonst symptomfrei.

Blutdruck				*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{14}/_{4}$	107	87	20	$^{13}/_{4}$	Phenolsulpho 48 + 18 = 66 %.
				$^{18}/_{4}$	STRAUSS: Ausgesch. 655 ccm, spez. Gew. 1004—1026, NaCl 1—10 $^{0}/_{00}$.

Epikrise: Albuminuria orthotica. Normaler Tag- und Nachtdruck.

Fall 48. Gunnar A. Kontorist, geb. 1. 8. 1900. A. 12. 1. E. 20. 1. 20.

Abgesehen von den gewöhnlichen Kinderkrankheiten immer gesund gewesen. Vor 3 Wochen bei ärztlicher Untersuchung Albuminurie entdeckt. Bei einer vor 2 Tagen ausgeführten Untersuchung war die Eiweissmenge vermehrt. In den letzten Tagen dumpfe Schmerzen im Kreuz, sonst fühlt sich Patient gesund wie immer.

Stat. praes.: Gutes Aussehen, kräftig. Puls 80, regelm. Respir. 16. Organuntersuchung negativ. Urin: klar, sauer, spec. G. 1027, alb. + (Spur), Guajak ÷, mikrosk.: keine geformten Elemente. Später alb. + (Spur) im Abendurin, ÷ im Morgenurin.

Blutdruck				*Funktionsproben*	
Datum	Tagdruck	Nachtdruck	Differenz	Datum	
$^{12}/_{1}$	135				
$^{13}/_{1}$	145			$^{13}/_{1}$	Phenolsulpho 62 + 10 = 72 %.
$^{15}/_{1}$	138	92	46	$^{14}/_{1}$	Rest N = 0,18 $^{0}/_{00}$.
$^{17}/_{1}$	140	96	44		STRAUSS: Ausgesch. 560 ccm, spez. G. 1004—1030, NaCl $2^{1}/_{2}$—12 $^{0}/_{00}$.

Epikrise: Albuminuria orthotica. Tagdruck bei der obersten Grenze für physiologische Werte. Nachtdruck normal.

Fall 49. Erik A. Schulknabe, geb. 1909 (Privatpatient).

Keine Kinderkrankheiten oder Angina. Vor 2 Jahren nach einem Ausflug, auf dem er nass wurde, starke Anschwellungen am ganzen Körper. Lag danach 2 Monate im Krankenhaus und 3 Monate zu Hause wegen Nierenkrankheit. Im letzten halben Jahr ganz munter. Urin teilweise eiweissfrei, sehr oft aber stark eiweisshaltig. Abgesehen von dicken unteren Augenlidern keine Schwellungen. Vor 8 Tagen starke Schwellung am ganzen Körper, Kopfschmerzen und etwas Ziehen in der linken Hand. Klares Bewusstsein.

Status praesens: 1. 10. 20. Bleich, stark gedunsen im Gesicht. Puls 116. Leichter Ascites, bedeutendes Oedem. Organuntersuchung o. B. Urin: alb. + (Esbach 4 $^{0}/_{00}$). Mikr.: zahlreiche weisse Blk., Epithelien und gekörnte kurze Cylinder, keine roten Blk.

Blutdruck

Datum	Tagdruck	Nachtdruck	Differenz
$^{9}/_{10}$ 20	90	86	4

Epikrise: Chronische Nephrose. Niedriger Tagdruck. Nachtdruck an der oberen Grenze für den Normalwert. (Weitere Messungen des Nachtdruckes konnten nicht ausgeführt werden.)

Fall 50. Kirsten B. Krankenpflegerin, geb. 12. 4. 95. A. 22. 9., verlegt in die kommunale Entbindungsanstalt 9. 10., wieder aufgenommen 27. 10. E. 20. 11. 20.

Vor 8 Jahren nierenkrank ohne vorangegangene Infektion. Gravid seit Februar 1920. 8 Tage vor der Einlieferung Schwellung an den Beinen und gedunsenes Gesicht, zugleich Aufhören der Kindsbewegungen und Spannung der Brüste. Stat. praes.: Oedem der Abdominalhaut und beider unteren Extremitäten. Fundus uteri im Epigastrium. Keine Kindstöne oder Bewegungen. Urin: alb. + (Esbach 10 $^{0}/_{00}$). Mikr.: Epithelzellen, keine Blk. 10. 10. Einleitung der Frühgeburt durch Einlegen von Bougies. 12. 10. totgeborene Frucht ca 32 Wochen alt. 27. 10. Oedeme zurückgegangen. Urin alb. + (Esbach 2 $^{0}/_{00}$). Mikr.: Epithelien und Rundzellen. Augenhintergrund normal. 15. 11. Urin: alb. + (Esbach $^{3}/_{4}$ $^{0}/_{00}$).

	Blutdruck				*Funktionsprüfungen*	
Datum	Tagdruck (mm Hg)	Nachtdruck	Differenz	Datum		
$^{1}/_{11}$	120			$^{24}/_{9}$	Ur=0,36 $^{0}/_{00}$.	
$^{2}/_{11}$	109				Phenolsulpho	19+23=42 %.
$^{3}/_{11}$	115	95	20	$^{2}/_{11}$	Phenolsulpho	45+23=68 %.

Epikrise: Graviditätsnephrose. Tag- und Nachtdruck normal.

Zusammenfassung.

Es wurden Blutdruckmessungen ausgeführt an schlafenden und wachen normalen Individuen verschiedenen Alters, sowie an Patienten mit gutartiger Hypertonie und Glomerulonephritis.

Der systolische Druck bei Wachen wird Tagdruck genannt im Gegensatz zum Nachtdruck, als dem entsprechenden Wert beim Schlafenden.

Um ruhigen und gleichartigen Schlaf zu erreichen, wurde vor der Messung des Nachtdruckes Veronal gegeben, ohne dass im übrigen davon eine nennenswerte Einwirkung auf die Resultate angenommen wird.

Berücksichtigt wurde nur der niedrigste bei mehreren Messungen gefundene Wert.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchern wurde während des Schlafes ein Blutdruckfall gefunden, der bei erwachsenen normalen Männern und Frauen durchschnittlich 24 mm Hg beträgt, und zwar bei Männern (26 mm) etwas mehr als bei Frauen (21 mm). Er erreicht sein Maximum 1 bis 2 Stunden nach Eintreten des Schlafes, entsprechend dem tiefsten Schlafe.

Der Nachtdruck der Männer wurde durchschnittlich 6 mm höher als bei Frauen gefunden.

Der Blutdruckfall wird mit steigendem Tagdruck grösser, so zwar, dass der Blutdruck, unabhängig von der Höhe am Tage, während des Schlafes auf ein Niveau fällt, dass für Männer um 94 mm und für Frauen um 88 mm liegt. Da Abweichungen von dieser Mittelzahlen sehr gering sind, werden sie als Normalwerte aufgestellt. Nachtdruck bis 15 mm höher als Normalwert gilt als zweifelhaft, und die höheren Werte als sichere Blutdruckerhöhungen.

Bei Kindern im Alter von 3—14 Jahren ist der Blutdruckfall durchschnittlich 6 mm geringer als bei Erwachsenen.

Der Nachtdruck steigt ebenso wie der Tagdruck in Fünfjahrsgruppen gleichmässig mit dem Alter. Es wird angenommen, dass diese Steigerung durch die an das Wachstum geknüpften Veränderungen im Organismus verursacht wird.

Für Kinder im Alter von 3—5 Jahren wird Nachtdruck zwischen 70—79 mm als zweifelhafte, die höheren Werte als sichere Blutdruckerhöhung angesehen. Für Kinder im Alter von 6—14 Jahren werden 85—94 mm als Grenzen für die zweifelhaften Erhöhungen aufgestellt, während die höheren Werte als sichere Erhöhungen gerechnet werden.

Es wird angenommen, dass der Blutdruckfall während des Schlafes zu einem wesentlichen Teil verursacht wird durch eine mit dem Schlafe einsetzende Erschlaffung des Tonus der peripheren kleinen Arterien. Da im Schlafe die individuellen Verschiedenheiten im Tagdruck bei erwachsenen normalen Personen ausgeglichen werden, müssen sie hauptsächlich von funktionellen Variationen im Tonus der Arterien bedingt sein.

Im Alter von 16—45 Jahren ist der Nachtdruck von einer 10-Jahrsgruppe zur andern bei Männern und bei Frauen unverändert. Die von einigen nachgewiesene Steigerung des Tagdruckes in diesem Alter ist daher möglicherweise nicht gesetzmässig.

Im Alter über 45 Jahren findet sich dagegen eine deutliche Steigerung des durchschnittlichen Nachtdruckes bei Männern und bei Frauen, die sich schon in der 10-Jahrsgruppe 46—55 geltend macht.

Eine relativ grosse Anzahl der alten Leute, darunter auch mehrere der ältesten über 65 Jahre, hat einen normalen Nachtdruck. Das Alter als solches kann daher auch bei den älteren keine Erhöhung des Nachtdruckes mit sich führen.

Bei gutartiger Hypertonie findet sich ein bedeutend grösserer Blutdruckfall während des Schlafes, als bei Normalen.

Der Blutdruckfall wird mit steigendem Tagdruck grösser, so dass der Nachtdruck im grossen und ganzen unabhängig von der Höhe des Tagdruckes bei oder unter der obersten Grenze für den physiologischen Tagdruck gefunden wird. Sowohl die individuellen, als auch die am Einzelnen nachweislichen Variationen im Tagdruck werden also zu einem wesentlichen Teil im Schlafe ausgeglichen. Der absoluten Höhe des Tagdruckes und ihren Variationen von Zeit zu Zeit kann daher keine grosse klinische Bedeutung beigelegt werden, ausser dass sie das Vorhandensein einer Blutdruckveränderung anzeigen.

Der Blutdruckfall während des Schlafes deutet darauf hin, dass die Ursache der Hypertonie in abnormen Kontraktionen in den peripheren kleinen Arterien liegt, gleichwie er der Ausdruck einer vasomotorischen Labilität sein muss, die charakteristischer für die gutartige Hypertonie zu sein scheint, als der Grad der Blutdruckerhöhung.

Die bei der Hypertonie gefundene Nykturie zusammen mit dem niedrigen Blutdruck während des Schlafes spricht gegen die Auffassung, dass die Blutdruckerhöhung einen diuresevermehrenden Einfluss auf die Nieren habe. Nykturie und niedriger Blutdruck während des Schlafes scheinen nur gleichzeitige Phänomene ohne Ursachenzusammenhang zu sein.

Bei einem Teil der Hypertoniker fällt der Tagdruck für kürzere oder längere Zeit bis auf oder unter die oberste Grenze für den physiologischen Tagdruck (sog. labiler resp. transitorischer Typus der Hypertonie). Bei diesen Fällen findet man den Nachtdruck dauernd erhöht gegen die Normalwerte, auch nachdem der Tagdruck sich auf ein physiologisches Niveau eingestellt hat; der Blutdruckfall ist daher dann sehr gering, die frühere vasomotorische Labilität ist hier von einem gewissen Grad von Stabilität abgelöst.

Gleicherweise wurde ein geringer Blutdruckfall mit erhöhtem Nachtdruck in einer Reihe von Fällen gefunden, bei denen der Tagdruck dauernd physiologische Werte aufwies. Unter diesen Verhältnissen kann folglich die Blutdruckerhöhung nur durch Messung des Nachtdruckes erkannt werden, sie ist am Tage latent, und dieser Zustand wird daher als latentes Stadium der Hypertonie bezeichnet.

Das latente Stadium der Hypertonie wird aufgefasst als ein *beginnendes* Stadium der Hypertonie, es findet sich ebenso wie diese am häufigsten nach dem 45ten Lebensjahre und bietet relativ oft Symptome von Seiten des Nieren-Herz-Gefässsystems, davon namentlich auffallend eine deutliche Nykturie.

Das latente Stadium der Hypertonie wird wahrscheinlich begleitet von Herzhypertrophie und Gefässveränderungen gleicher Art, wie wir sie bei der gutartigen Hypertonie finden, jedoch in geringerem Grade. Die klinischen Symptome, die diese Veränderungen begleiten, werden als pathologische, und nicht als physiologische Folgen des Alters aufgefasst.

Bei *beginnendem* latenten Stadium der Hypertonie findet man einen Nachtdruck, der an einzelnen Tagen zweifelhaft oder sicher erhöht in der oben definierten Bedeutung ist, an anderen Tagen wieder normal. Die Steigerung vom normalen zum erhöhten Nachtdruck scheint also schnell vor sich zu gehen, ebenso wie die Steigerung des Tagdruckes, was die Annahme stützt, dass auch die Erhöhung des Nachtdruckes durch funktionelle, und nicht durch anatomische Veränderungen bedingt ist.

Es wird angenommen, dass die Entwicklung vom normalen Blutdruck zur Hypertonie folgende Stufen durchläuft: 1) Beginnendes latentes Stadium der Hypertonie, 2) Latentes Stadium der Hypertonie, 3) Labile oder transitorische Form der Hypertonie, 4) Permanente Hypertonie.

Bei Tagdruck von 140 mm oder darüber bei Männern und 135 mm bei Frauen wurde stets erhöhter Nachtdruck gefunden, und diese Werte werden daher als pathologische Erhöhungen des Tagdruckes angesehen. Liegt der Tagdruck unterhalb dieser Grenzen, so kann der Nachtdruck normal sein; in andern Fällen kann er erhöht sein. Um unter diesen Umständen zu entscheiden, ob eine Blutdruckerhöhung vorliegt oder nicht, muss daher der Nachtdruck gemessen werden.

Der diastolische Druck nimmt im Schlafe relativ viel weniger ab, als der systolische Druck. Der Pulsdruck nimmt stark ab. Dies gilt sowohl vom normalen, wie vom erhöhten Tagdruck.

Bei akuter Glomerulonephritis fand sich ein charakteristisches Verhalten zwischen Tag- und Nachtdruck.

Ist der Tagdruck im Anfangsstadium erhöht, so ist der Blutdruckfall im Schlafe gross, doch nicht grösser, als dass nicht der Nachtdruck gleichermassen deutlich erhöht wäre.

Wenn später im Verlauf der Krankheit der Tagdruck bis unter die oberste physiologische Grenze (140 mm) fällt, fand sich in allen untersuchten Fällen von akuter Nephritis ein latentes Stadium der Hypertonie mit mehr oder minder deutlich erhöhtem Nachtdruck. Dies wurde auch beobachtet bei Patienten, bei denen der Tagdruck von Anfang an niedriger liegt, als 140 mm.

Unter solchen Verhältnissen muss die Diagnose akute *diffuse* Glomerulonephritis gestellt werden, und nicht akute Herdnephritis, die wahrscheinlich eine seltene Form von Nierenerkrankung ist.

Die latente Hypertonie lässt sich noch bis weit in die Reconvalescenz hinein nachweisen, nachdem schon eine relative Heilung eingetreten ist.

Wo in der Reconvalescenz der Tagdruck steigt, zeigt der

Nachtdruck keine entsprechende Steigerung, sondern hält sich unverändert oder setzt sein Abfallen zum Normalwert fort.

Bei chronischer Glomerulonephritis mit und ohne Niereninsufficienz ist ebenfalls ein latentes Stadium der Hypertonie nachgewiesen.

Das Symptom ist von besonderer diagnostischer Bedeutung, wo die Nierenfunktion gut ist bei unbedeutenden oder gar keinen Urinveränderungen, unter welchen Umständen es verhältnismässig häufig nachgewiesen wurde.

Da diese Fälle früher als chronische Herdnephritiden aufgefasst wurden, muss diese Erkrankung seltener sein, als man bisher angenommen.

Unter latenter Hypertonie ist Entwicklung von Herzhypertrophie beobachtet worden, die als Folge dieser Blutdruckveränderung angesehen werden muss.

Bei orthotischer Albuminurie und Nephrose findet sich keine Erhöhung des Nachtdruckes.

Für die Differentialdiagnose zwischen diesen und anderen (renalen und nicht renalen) Albuminurien ohne Blutdruckveränderung einerseits und den akuten und chronischen Glomerulonephritiden auf der anderen Seite ist die Messung des Nachtdruckes von Wert.

Es ist wahrscheinlich, dass die Erhöhung des Blutdruckes bei den Glomerulonephritiden ihre Ursache haben kann nicht nur in einer Steigerung des Kapillardruckes, sondern auch in abnormen Kontraktionen in den peripheren kleinen Arterien.

Literatur.

1. Ambard, L.: L'origine renale de l'hypertension arterielle permanente. La sem. med. 1906, VIII, p. 361. 2. Bier, A.: Die Ursachen der Herzhypertrophie bei Nierenkrankheiten. M. m. W. 1900, No. 6. 3. Bing, H. J.: Blodtryksmaaling i kliniken (Blutdruckmessung in der Klinik). Ugeskrift f. læger No. 23, 1915. 4. Brooks und Carroll: A clinical Study of the Effect of Sleep and Rest on Bloodpressure. Arch. of intern. Med., Aug. 1912. 5. Brush und Fayerweather: Observations on the Changes in Bloodpressure during normal Sleep. Americ. Journ. of Physiology 1901, p. 199. 6. Bugge, Jens: Undersökelser over albuminuri, blodtryk etc. hos skolebarn (Unters. üb. Albuminurie, Blutdruck etc., bei Schulkindern). Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1913, p. 1601. 7. Dunin, Th.: Der Blutdruck im Verlaufe der Arteriosclerose. Ztschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54. 8. Faught, F. A.: Bloodpressure, second edition 1916. 9. Gaupp, R.: Über Wesen und Behandlung der Schlaflosigkeit. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1914. 10. Groedel, Fr.: Der Durchschnittswert des Blutdrucks beim gesunden Menschen. Berl. kl. W. No. 3, 1919. 11. Hanssen, Kl.: Undersökelser over aortas og karrenes elasticitet og dennes betydning for hypertonien. (Unters. üb. die Elasticität der Aorta und Gefässe und ihre Bedeutung f. d. Hypertonie.) Medicinsk Revue 1910, p. 1. 12. Hanssen, Kl.: Det gamle hjerte (Das alte Herz). Medicinsk Revue 1911, p. 487. 13. Hensen, H.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdrucks. D. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 67, p. 436. 14. Hering, E.: Über den Einfluss der Weichteile auf die Werte der Blutdruckmessungen. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 133, 1920, p. 306. 15. Hill, L.: On Rest, Sleep and Work and the concomitant Changes in the Circulation of the Blood. The Lancet 1898, p. 282. 16. Holst, P. F.: Circulationsorganernes sykdomme (D. Krankheiten der Circulationsorgane). Lærebog i intern. Medicin 1915. 17. Horner, A.: Der Blutdruck des Menschen. Wien u. Leipzig 1913. 18. Howell, W. H.: A Contribution to the Physiology of Sleep based upon pletysmographic Experiments. The Journ. of exp. Med. 1897, p. 335. 19. Huchhard, H.: Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte. Paris 1905, 3te Aufl. 20. Israel, A.: Klinische Betrachtungen über das Symptom der Hypertension. Volkmanns Sammlg. XV, No. 449—50. 21. Jakobj und Römer: Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals.

Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1911. Bd. LXVI. p. 296. 22. Janeway, Th. C.: A clinical Study of hypertensive cardiovasculare Disease. Chicago 1913 (Arch. of int. Med., Dec. 1913, Vol. XII, p. 755). 23. Klemperer, F.: Blutdruck- und Pulsdruckuntersuchungen bei Gesunden und Kranken. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1907. 24. Klewitz, F.: Der Mechanismus der Herzaktion im Schlafe. D. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 130. H. 3—4. 25. Kornfeldt, S.: Erfahrungen über Trional etc. Wien. med. Blätter 1898, No. 1—3. 26. Kornfeldt, S.: Über den Einfluss psychischer und geistiger Arbeit auf den Blutdruck. Wien. med. Blätter 1899, No. 30—32. 27. Krauss, F.: Die Methoden zur Bestimmung des Blutdrucks. D. med. W. 1909, No. 6, P. 235. 28. Krehl, L.: Pathologische Physiologie. Leipzig 1918. 29. Külbs: Beiträge zur Pathologie des Blutdrucks. D. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 59, p. 457. 30. Kylin, E.: Några Kapillartryckstudier etc. (Einige Kapillardruckstudien etc.). Göteborg 1920. 31. Loeb, A.: Über Blutdruck und Herzhypertrophie bei Nephritikern. D. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 85. 32. Masing, E.: Über das Verhalten des Blutdrucks etc. D. Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 74, p. 253. 33. v. Monakow, P.: Blutdrucksteigerung und Niere. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 133, H. 3—4, 1920. 34. Moog und Schürer: Die Blutdruckkurve der Kriegsnephritis. D. M. W. 17/1919. 35. Moritz, O.: Der Blutdruck bei Körperarbeit gesunder und herzkranker Individuen. D. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 77. p. 339. 36. Motzfeldt, K.: Erfaringer om phenolsulphothalein som nyrepröve (Erf. mit Phenols. als Nierenprobe). Norsk Magazin f. Lægevidenskaben 1918, p. 729. 37. Munk, F.: Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren. Berlin u. Wien 1918. 38. Müller, Otf.: Experimentelle und kritische Beiträge etc. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1907. 39. Mönninghoff und Piesbergen: Messungen über die Tiefe des Schlafes. Ztschr. f. Biologie, 1883, p. 114. 40. Oppenheimer und Bauchwitz: Über den Blutdruck bei gesunden Kindern. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 42, 1905. 41. Pal, J.: Gefässkrisen. Leipzig 1905. 42. Pässler: Beiträge zur Pathologie der Nierenkrankheiten nach klin. Beobachtungen bei Anurie. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. 43. Pilcz, A.: Über einige Ergebnisse von Blutdruckmessungen bei Geisteskranken. Wien. kl. W. No. 12, 1900. 44. Quincke, H.: Über Tag- und Nachtharn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 32, p. 211, 1893. 44 a. Romberg und Otfried Müller: Über Bedeutung u. Technik der plethysmographischen Funktionsprüfung gesunder u. kranker Arterien. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 75, p. 93. Otfried Müller: Zur Funktionsprüfung der Arterien. D. med. W.-schr. No. 38/39, 1906. 45. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden 1909. 46. Savada: Blutdruckmessungen bei Arteriosclerose. D. m. W. 1904, No. 12. 47. Scheel, O.: Der klinische Blutdruck etc. Videnskapsselskapets skrifter I, Mat. naturv. klasse 1912, No. 13. 48. Scheel, O.: Karmaalinger og Arteriosclerose (Gefässmessungen u. Arteriosel.). Norsk Magazin f.

Lægevidenskaben No. 6, 1907. 48 a. SCHLAGER: Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. D. Arch. f. klin. med. Bd. 102 Hf. 3 u. 4 p. 311. 49. SCHRUMPF, P.: Die psychogene Labilität des Blutdrucks etc. D. m. W. 14/1909. 50. STRASBURGER, J.: Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdrucks und seine Bedeutung f. d. Klinik. Ztschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, p. 373. 51. STRAUSS, H.: Die Nephritiden, 1916. 52. TAVASTSTJERNA: Zur Kenntnis der individuellen Schwankungen des Blutdrucks beim gesunden Menschen. Skand. Arch. f. Physiologie, Bd. 21, 1909, p. 405. 53. TIGERSTEDT, R.: Der arterielle Blutdruck. Ergebn. d. Physiol., 6, 1907. 54. TRUMPP, J.: Blutdruckmessungen an gesunden und kranken Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 63, p. 43. 55. VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hæmatogenen Nierenerkrankungen (Brightsche Krankheit). MOHR u. STÄHELIN: Handb. d. inn. Med. Zweiter Teil, p. 1149, 1918. 56. WEBER, ERNST: Einwirkung der Grosshirnrinde auf Blutdruck und Organvolumen. Arch. f. Physiologie u. Anatomie 1906, p. 495. 57. WIKNER, ERNST: Till kännedomen om Njurarnas Funktion vid Hypertoni hos gamla utan Albuminurie (Zur Kenntnis der Funktion der Nieren bei alten Leuten ohne Albuminurie). Stockholm 1916. 58. WOLLY: The journ. of Americ. Med.-Assoc., vol. LV, 1910, p. 121. 59. ZABEL, B.: Plötzliche Blutdruckschwankungen und ihre Ursachen. M. m. W. 1910, p. 2278.

Totale Aphasie bei Herd im Temporallappen.

Von

HENRY MARCUS, Stockholm.

Jeder Arzt, der Gelegenheit hat aphasisch Kranke zu untersuchen, wird sehr oft finden, wie schwierig die Frage zu beantworten ist: Liegt hier eine motorische oder eine sensorische Aphasie vor? Gewiss sieht man oft Fälle, die eine reine Aphasie *Broca* aufweisen, wie auch Fälle, die man ganz bestimmt als WERNICKES Aphasie bezeichnen kann. Eine Menge solcher reiner Fälle sind ja aus der riesigen Literatur wohl bekannt. Aber öfters treten die klinischen, aphasischen Erscheinungen als eine Kombination von motorischen und sensorischen Symptomen auf. Dies auch ohne dass sich ersichtliche Veränderungen notwendigerweise in jedem der beiden festgestellten Zentren bei der Section haben nachweisen lassen. In den Lehrbüchern und Spezialabhandlungen scheint auch die Ansicht festzustehen, dass jeder Fall von sensorischer Aphasie einen gewissen Grad einer motorischen hervorruft. BASTIAN hebt besonders hervor, dass bei einer sensorischen Aphasie je nach dem Grade der Zerstörung des WERNICKES'schen Zentrums auch eine motorische Aphasie von dem Grade einer leichten Paraphasie bis zu einer totalen Wortstummheit zu erwarten sei. Es gelang ihm jedoch nicht immer, diese theoretische Erwägung praktisch zu beweisen, und er liess darum später seine Annahme fallen. Wie bekannt entstand in den letzten Jahren ein heftiger Streit in der Aphasiefrage, hervorgerufen durch PIERRE MARIE. MARIE sprach die Ansicht aus, dass

Brocas Windung der bisher angenommenen Bedeutung für die motorische Aphasie entbehre. Er stützte diese Ansicht auf sog. negative Fälle eigener und fremder Beobachtung und hob vor allem hervor, dass gerade dasjenige Gehirn, auf dessen Befund Broca seine Lehre aufgebaut hatte, nur von der Oberfläche aus und nicht in Schnitte zerlegt untersucht worden sei. Nach Marie sei die motorische Aphasie keine wirkliche Aphasie, sondern eine Anartrie und diese Störung sei bedingt durch Veränderungen in einem besonderen Gebiet, ›Linsenkerngebiet».

Die einzige und eigentliche Aphasie sei dagegen Wernickes sensorische Aphasie, »*l'Aphasie est une*». Die bei derselben gefundenen Veränderungen im Temporallappen will Marie jedoch nicht als einen Beweis dafür halten, dass das Sprachzentrum dort lokalisiert sei. Er betrachtet dieselben vielmehr als geeignet, den Assoziationsverlauf zu stören und dadurch die Auffassung des gesprochenen Wortes zu erschweren. Die Aphasie sei nach seiner Ansicht also bedingt durch eine Art intellektueller Demenz »un déficit intellectuel», entstanden durch die Erkrankung des Temporallappens.

Mit diesen heftig umstrittenen Ansichten von Pierre Marie, der nur von *einem* wirklichen Aphasiezentrum entsprechend Wernickes wissen will, würde sich ja das Vorkommen der motorischen Aphasie bei einem Fall von sensorischer gut vereinbaren. Ebenso mit den psychologischen Diaschisis- oder Fernwirkungstheorien von v. Monakow. Die Anschauungen dieser beiden Forscher scheinen jedoch bisher sicherer exakter Stützen entbehren. Wir befinden uns deshalb auf einem sichreren wissenschaftlichen Boden, wenn wir in der Hauptsache an dem Bestehen der beiden klassischen Zentren von Broca und Wernicke festhalten. Doch hat der Streit, besonders durch das klärende Teilnehmen von Liepmann an demselben, gelehrt, dass die früher angenommenen Aphasiebezirke erweitert werden müssen. Liepmann hebt besonders hervor, dass das motorische Sprachgebiet Impulse und Direktiven hauptsächlich vom linken temporalen Sprachgebiet erhält, dass aber auch von anderen Gebieten des Grosshirns, vom rechten Frontalhirn oder von Schläfenlappen solche, wenn auch an Bedeutung hinter die erstgenannten zurücktretende Impulse, ausgehen. Sehr wichtige Wege auf denen diese Impulse ihm zufliessen, seien der Fasc. arcuat., das Inselmark und die Capsula externa. Läsionen, welche die Insel betreffen, werden, je nachdem sie diese Wege mehr oder weniger verlegen, das frontale Sprachgebiet mehr oder weniger der Sprachimpulse berauben. Sehr grosse, meistens doppelseitige Herde ausserhalb des motorischen Sprachzentrums, z. B. beider Schläfenlappen, können ausnahmsweise das motorische Sprachzentrum aller Impulse berauben und damit motorische Aphasie verursachen.

Die Ansicht, dass man die verschiedenen Bezirke der Sprachzentren nicht mit Sicherheit umgrenzen oder abgrenzen kann, wird kräftig gestützt durch BRODMANNS cytoarchitektonische Untersuchungen. Diese deuten darauf hin, dass der lokale Sitz des Sprachmechanismus und also auch der Aphasie auf ein bedeutend grösseres Gebiet ausgebreitet sein muss, als bisher angenommen wurde, zumindest aber in dem ganzen F_3 und dem ganzen T_1.

Eine in gewisser Hinsicht ähnliche Auffassung wurde hierzulande schon im Jahre 1886 von LENNMALM in seiner kritischen Monographie vertreten. Er wollte annehmen, dass die motorische Aphasie von einer Läsion des Gyrus F_3, wahrscheinlich auch des Ca, im untersten Teil desselben, und auch der zugehörigen Teile der Corona radiata herstamme, und dass die sensorisch aphasischen Störungen Läsionen an Teilen des T_1 entsprechen, die gegen die Fossa Sylvii gerichtet sind, ohne scharfe funktionelle Grenze zwischen den Regionen der motorischen und sensorischen Aphasie, deren geordnetes Zusammenwirken eine Bedingung für das normale Sprechvermögen sei. Eine ähnliche Auffassung wird auch von HENSCHEN in einer jüngst erschienenen Arbeit vertreten, worin er das nahe Zusammenwirken der verschiedenen Sprachbezirke und das Zustandekommen der aphasichen Störungen durch Zerstörungen von gewissen präexistierenden und durch Übung eingewöhnten Sprachverbindungen hervorhebt.

Durch diese oben erwähnten Erklärungsversuche wird es ja verständlich, dass in mehreren Fällen von motorischer Aphasie der Befund bez. F_3 negativ war. Diese Ausnahmen verrücken jedoch nicht die von so vielen positiven Beweisen gestützte BROCAS'sche Lehre.

Wenn man nun eine Anzahl von Arbeiten aus der riesigen Aphasieliteratur näher durchmustert, findet man dass verschiedene Fälle erwähnt werden, in denen bei grösseren Herden im Temporallappen eine totale oder nahezu totale motorische

Aphasie entstanden war, ohne dass der Frontallappen sichtlich affiziert war.

Einige diesbezügliche Fälle aus LENNMALMS Monographie, aus WERNICKES, BASTIANS, v. MONAKOWS und LIEPMANNS Arbeiten will ich hier kurz erwähnen, bevor ich ein Paar Fälle beschreibe, die ich klinisch beobachtet und anatomisch untersucht habe.

Wenn ich diese Fälle unter dem Namen »Totale Aphasie» beschreibe, so möchte ich gleich hervorheben, dass dieser Name vielleicht nicht ganz richtig ist. Denn die Aphasie ist in meinen wie in den Fällen der Literatur immer nur eine nahezu totale, d. h. es besteht immer noch ein kleiner Rest von Silben oder Wörtern, gewöhnlich nur ein oder zwei Worte. Öfters sind diese Reste, die bei dem ersten Sprechen erlernten Worte, wie z. B. Papa, Mama, ja oder nein, oft auch ein von dem Kranken oft angewendeter Ausdruck wie z. B. ein Fluchwort. Man hat die Erklärung für diese Überbleibzel in der aushelfenden Funktion der rechten Gehirnhälfte gesucht. Dann würde aber wohl auch die Möglichkeit einen etwas grösseren Vorrat von Worten hervorzubringen vorhanden sein.

Da scheint es mir mehr plausibel anzunehmen, dass die oben erwähnten Reste nur eine selbständige, rein reflektorische Wirkung tiefer gelegener Rezeptionszentren darstellen. Übrigens kann dieser Wortrest auch von Bedeutung sein als Differentialdiagnosticum zwischen einer grob organisch bedingten Aphasie und der Stummheit bei der Hysterie oder bei einer Psychose.

Aus LENNMALMS Sammlung von Fällen scheinen mir folgende für diese Sache von Interesse zu sein.

Fall 1 (Obs. VON SEPILLI, Rivista sper. di Fren. A:o X) 56-jährige Frau. Auf alle Fragen antwortete sie nur: »Quello li, si quello.» Sie hatte keine Auffassung von dem, was man ihr sagte. Das Gehör normal. Exitus nach einem Monat.

Obd. Erweichungsherd im den hinteren $^2/_3$ von T_2, der unteren Hälfte von T_1 und oberen Hälfte von T_3 links. Die Rinde ist dort zerstört ebenso auch das Mark bis zu einer Tiefe von 2—3 cm.

Fall 23. (Obs. von WEISS, W. med Wschr. 1882.) 74-jähr. Mann. Wurde plötzlich aphasisch. Konnte kein Wort äussern verstand nichts von dem, was man ihm sagte, aber verstand

Gebärden. Der Zustand veränderte sich nicht. Exitus nach 3 1/2 Mon. *Obd.* Herd in der l. Insula, der hinteren Hälfte von T_1, P_2 und dem angrenzenden Teil des Occipitallappens. Ein zweiter Herd im l. Striatum, N. lentiformis, Claustrum und C. externa. Embolus in der l. A. cerebri med.

Fall 48. (Obs. von WERNICKE, Fortschr. d. Med. 1883.) 43-jähr. Frau, die zuerst vollständige sensorische Aphasie und Paraphasie zeigte. Nach einiger Zeit entstand nach einem apoplektischen Insult auch vollständige Sprachstummheit, sie konnte nur unartikulierte Laute hervorbringen. Zuletzt bekam sie wieder paraphasische Störungen. Die *Section* zeigte eine tiefe Zerstörung des linken T_1, T_2 und T_3, an der die ganze Corona radiata des T-lappens beteiligt ist.

Fall 52. (Obs. GÜNTHER Z. f. Kl. Med Bd. 9.) 43-jähr. Mann, rechts hemiplegisch. Sprechen total aufgehoben. Wahrscheinlich keine Auffassung der Sprache.

Obd. Apfelgrosse, purulente Höhle, den grössten Teil des l. Temporallappens einnehmend.

Fall 67. (Obs. BANTI, Lo. sperim. 1886 p. 276.) 65-jähr. Mann, Linkshänder. Vor 12 Jahren aphasisch und links paretisch. Normales Gehör. Versteht nicht, was man zu ihm spricht. Konnte nur »benedetto Maria» sagen.

Obd. Herd im hinteren 1/3 des rechten T_1 und T_2, im P_2 und vorderen Ende des O_2 undO_3.

LIEPMANN beschreibt unter seinen Fällen einige, die für die Beurteilung der vorliegenden Frage von Interesse sind. Wie erwähnt bestreitet L. bestimmt, dass die Linzenkernzone PIERRE-MARIES an und für sich für das Zustandekommen einer Aphasie eine Bedeutung besitze. Läsionen derselben bewirken Sprachstörungen nur soweit, als sie Bahnen zwischen T und F unterbrechen. Bei Intactheit eines gewissen Restes dieser Faseren gelingt noch immer das Nachsprechen. Es kommt also darauf an, wo der Herd im Inselbereich sitzt, und was er unterbricht. Die Bahnen, die in dieser Beziehung von grösster Bedeutung sind, verlaufen im der Capsula extrema und im Fasciculus arcuatus.

Als Beweis für diese seine Ansicht dient besonders sein Fall 11, (KIENSCHERFF). Hier bestand Wortstummheit und Worttaubheit, also totale Aphasie. In diesem Fall ergab der Befund einen Linsenkernzonenherd. Aber bei nährerer Untersuchung zeigte es sich, dass derselbe einen Fortsatz entsendete, der F_3 von der Peripherie isolierte und den Fasciculus arcuatus, Capsula externa und extrema zerstörte. Schliesslich reichte ein hinterer Ausläufer in das Mark des Schläfenlappens und unterbrach die Hörstrahlung. Dieser Herd hat also die wichtigen Verbindungen zwischen Stirn- und Temporallappen unterbrochen. In zwei weiteren Fällen, 14 und 15, wo die eigentliche Linsenkernzone in viel stärkerem Masse zerstört war, wo aber weit mehr Projektions- und Assoziationsfasern erhalten waren, war das Sprachvermögen lange nicht in dem Grade vermindert wie im Falle 11.

Aus v. Monakows grosser Arbeit über die Aphasie sei folgender Krankheitsbefund erwähnt. Ein 47-jähr. Lehrer bekam 1903 eine Aphasie mit r. Parese und später Paraphasie. Nach 14 Tagen zunehmende Sprachschwierigkeit und Worttaubheit. Vom Januar 1914 ab vollständig worttaub und wortstumm, also totale Aphasie. Exitus im März 1914. Die *Obd.* zeigte einen Tumor an der Gehirnbasis, der bis zum vorderen Pole des Striatum in die l. Caps. int. hineinwächst. Die mikroskopische Untersuchung zeigte starke Degeneration im subcortikalen Mark des T_1 und auch im Stabkranz des T_1. Brocas Zentrum ohne jegliche Veränderung.

Wir sehen in diesem Falle also auch bei totaler Aphasie nur Veränderungen im linken Temporallappen und in den von diesem zum Frontallappen gehenden Verbindungsfasern.

Da jede Beobachtung einer Aphasie von Bedeutung sein kann, um genauere Kenntnis in der noch dunklen Aphasielokalisation zu gewinnen, möchte ich nun hier einige von mir untersuchte Fälle beschreiben. Es könnte ja der Einwand gemacht werden, dass sie nichts beweisen, da die Patienten auch geisteskrank waren. Wie bekannt wird öfters in den Arbeiten über Aphasie die Forderung erhoben, dass psychische Störungen ausgeschlossen werden müssen, um eine aphasische Störung beurteilen zu können. Diese Forderung ist jedoch sicherlich zu streng und ist wahrscheinlich nicht mit Zustimmung von psychiatrisch geschulten Ärzten aufgestellt worden. Denn das Nichtsprechen eines Dementen, eines hysterisch oder katatonisch Geisteskranken kann doch in keiner Weise für einen erfahrenen Irrenarzt Anlass zur Verwechslung mit einer organisch bedingten, aphasischen Störung geben. Es ist ja vorgekommen, dass Aphasiekranke als geisteskrank betrachtet worden sind. Das war aber aus Unkenntnis oder infolge mangelhafter Untersuchung. Wie erwähnt, geht nun Pierre-Marie so weit, dass er jede Aphasie als von einer speziellen Demenz, »déficit intellectuel», abhängig wissen will. Diese Ansicht, die zum Teil missverstanden worden ist, wurde freilich heftig bekämpft und ist bis heute nicht anerkannt worden. Eine andere Sache ist es aber, dass bei ausgebreiteten Herden im Wernickeschen Gebiet allmählich eine grosse Veränderung des erworbenen Gedächtnisschatzes eintritt, und dass sich auf diese Weise eine mehr oder minder erhebliche Demenz entwickelt. Aber diese Demenz ist sekundär, entwickelt sich erst längere Zeit nach dem Auftreten der Aphasie. Die Aphasie kann also in ihrer Entwicklung und Erscheinung ganz getrennt von der Demenz erforscht und studiert werden.

Die Fälle, die ich untersucht habe, sind folgende.

Fall 1. R. W. 74 Jahre alt, Beamter. Fälle von Nerven- oder Geisteskrankheit in der Familie nicht bekannt. Lues wird negiert. Der Pat. hat 12 Kinder. Der Gesundheitszustand war früher gut. Er war normal veranlagt und besorgte seine Arbeit gut. Keine schädlichen Gewohnheiten in der Anamnese zu erwähnen. Vor ungefähr 6 Jahren, also im Alter von 68 Jahren, scheint die jetzige Krankheit allmählich begonnen zu haben. Sie fing mit einer Veränderung des Gemüts an. Der Kranke wurde heftig und misstrauisch. Eine Ursache zu dieser Veränderung war nicht zu erklären. Das Gedächtnis fing an schlechter zu werden, und es wurde ihm schwer die richtigen Worte zu finden. Seit zwei Jahren sind nun sowohl das Sprachvermögen wie das Schreibvermögen des Kranken aufgehoben. Auch das Auffassungsvermögen ist seit dieser Zeit erloschen. Er konnte nicht mehr verstehen, was zu ihm gesagt wurde, konnte die Situation nicht erfassen. In der letzten Zeit ist er auch nicht mehr im Stande, sich selbst zu helfen. Er kann weder selbst speisen, noch sich ankleiden oder sich in der Wohnung zurecht finden. Ist auch unsauber geworden. Er ist nicht gewalttätig aber reizbar und unruhig.

St. pr. $^{13}/_{5}$ 1913. Der Patient ist kräftig gebaut, die Muskulatur ist schlaff. Temperatur afebril. Der Puls regelmässig; Frequenz und Spannung normal. Der Urin ist frei von Eiweiss und Zucker. An den veg. Organen ist nichts Abnormes zu bemerken. Nervensystem: Die Pupillen sind klein, reagieren etwas träge. Die Augen koordiniert. Patellar- und andere Reflexe ohne Veränderung.

Es ist beinahe unmöglich, eine genaue Untersuchung vorzunehmen, weil der Patient dabei sehr unruhig wird und sich widersetzt. Sonst sitzt er meistens still und ist ruhig. Der Gesichtsausdruck ist ziemlich schlaff und ausdruckslos. In Gesicht und Zunge sind keine Lähmungen bemerkbar. Der Kranke geht ohne Schwierigkeit und ohne Lähmung. Den rechten Arm bewegt er nicht gern, obgleich derselbe nicht gelähmt ist. Er lässt ihn meistens zur Seite herabhängen, und die Hand ist oft blaurot und geschwollen. Er fasst jedoch ordentlich mit derselben an und versteht sie zu gebrauchen. Er geht oft unruhig im Zimmer herum, er öffnet die Türe, nimmt einen Schlüssel, schliesst eine Schublade auf oder zu, geht hin und nimmt seinen Hut, setzt denselben auf den Kopf und will die Aussentür öffnen und hinausgehen. Dies besonders, wenn er bei der Untersuchung alteriert wird. Er reagiert auf Ansprache und das Gehör scheint soweit es möglich ist es zu prüfen, nicht wesentlich herabgesetzt zu sein. Eine Frage oder eine Ermahnung scheint er gar nicht zu verstehen, weder wenn sie mündlich noch wenn sie schriftlich gegeben wird. Meistens verharrt er in vollständigen Stillschweigen. Wenn er ein bischen unruhig wird, sagt er hauptsächlich ein einziges Wort »Fånits», das ungefähr idiotisch bedeutet. Manchmal wird daraus das Wort »Sånits». Dies Wort ist die Antwort auf jede Frage, die man ihn richtet. Wird er unruhiger wiederholt er dasselbe Wort unaufhörlich. Ist er bei guter Laune, lacht er und sagt »Kå, kå, kå».

Der Kranke kann die ganze Situation gar nicht beurteilen. Der Besuch der Frau und der Kinder scheint ihn wenig zu interessieren.

$^{13}/_{6}$. Der linke Fuss ist geschwollen, zeigt eine Lymphadenitis. Temperatur $38._4$.

$^{16}/_{6}$. Incision und Tamponade. Temp. 39.

$^{20}/_{6}$. Der Zustand besser.

$^{26}/_{6}$. Der Pat. hat heute Atembeschwerden. Rhonchi in beiden Lungen.

$^{27}/_{6}$. Am linken Fuss ein Paar nekrotische Flecken. Albumin.

$^{28}/_{6}$. Plötzliche Verschlimmerung. Kleiner Puls. Temperatur 39.

Die *Section* wurde am $^{29}/_{6}$ vorgenommen. In den Lungen hypost. Pneumonie. Endarteritis in den grösseren und kleineren Gefässen. Das Gehirn zeigte keine paralytischen Veränderungen. Der linke Temporallappen zeigte eine bedeutende Athrophie in den vorderen Teilen, das Volumen dort kaum ein Drittel der Grösse des normal aussehenden rechten Lappens. Die Arterien der Gehirnbasis und der Foss. Sylv. stark arteriosclerotisch. Das Gehirn wurde in Formalin und zum Teil in Chrom gehärtet, in Frontalschnitte zerlegt und nach KULSCHITSKY gefärbt. Kleinere Schnitte wurden mit den gewöhnlichen Zellfärbungs und Gliamethoden untersucht.

Der erste hier abgebildete Schnitt, (Fig. 1), ist durch die vorderste Spitze des linken Temporallappens gezogen und trifft den hintersten Teil des Frontallappens. Man sieht hier also die 3 Frontalgyri, Orbitalgyri und Gyr. rectus, Tractus olfact, Gyr. uncinatus und der Schnitt geht durch das Cornu anterius des Seitenventrikels. In dem Temporalpol erblickt man den Gyr. temp. 1 und 2. Sofort in die Augen fallend ist die höchst bedeutende Verschmälerung des Temporalpols, der Durchmesser ist wohl kaum $^{1}/_{3}$ des normalen. Diese bedeutende Athrophie scheint durch die Degeneration des dortigen allgemeinen Hirngewebes bedingt zu sein. Weder zentrale noch radiäre Markfasern lassen sich dort färben. Nur ein Saum von dem tangentialen Fasergeflecht ist gefärbt. Die beiden Gyri sind äusserst schmal, der erste länger, der zweite sehr kurz, schlangenzungenähnlich, und das Mark ist fadenschmal.

Von dem Frontallappen sieht man den hintersten Teil der 3:ten Stirnwindung, also die BROCAsche Stelle wie es scheint von normaler Konfiguration und Färbung. Auch an Schnitten, die weiter vorne in den Frontallappen fallen, ist keine Degeneration des F_3 zu bemerken. Dagegen tritt in den Gyr. front 1 und 2 eine deutliche Verschmälerung der Rinde zu Tage, während des Mark sich färben lässt und eine normale Strahlung zeigt. In der beginnenden Insulaformation im Gyr. rect. und in den orbitalen Gyri scheint sich eine gewisse Lichtung im Bereich der Markstrahlung zu finden. In den Ganglien und in der Caps. interna und externa ist alles normal.

Weiter kaudalwärts (Fig. 2), im Bereich des Nerv. opticus sieht man schon, wie die Markfärbung in der äussersten Spitze des Gyr. temp. 1 anfängt, während der Gyr. temp. 2 immer noch vollständig degeneriert ist. Der Gyr. rect. zeigt noch immer ein lichtes Aussehen. Auch die Insulafärbung ist unvollständig. Dagegen ist der Fasc. uncinatus gut gefärbt.

In den Schnitten aus der Gegend des Chiasma sind die Insula und Caps. externa normal. Hier fängt nun der Gyr. temp. 1 an etwas kräftiger zu werden und zeigt eine Rinde von relativ beinahe normaler Breite. Das Mark ist dort noch sehr schmal, lässt sich aber in der äusseren Hälfte des Gyrus deutlich färben.

Der Gyrus T_2 ist äusserst schmal, nur $^1/_3$ der Breite des Gyr. T_1 und ohne Tendenz für Färbbarkeit. Der Gyr. T_3 beginnt hier zum Vorschein zu kommen; auch dieser zeigt keine Färbbarkeit. Etwas weiter rückwärts in der Höhe des Nucleus amygdalæ (Fig. 205 EDINGER), zeigt der T_1 deutlich gefärbte radiirende Markfasern. Der Gyrus ist weiterhin schmal, zungenähnlich, zeigt aber in den äusseren Teilen ziemlich normale Proportion zwischen Rinde und Mark. In den inneren Teilen lässt sich ein fadenförmiger Mark färben. Der T_2 ist immer noch fadenschmal unfärbbar. An der Basis des T_3 strahlt hier ein Bündel von gefärbten Markfasern von der unteren Insulabucht her hinein und breitet sich nach der Gegend des Amygdalæ aus. (Comm. anterior und fasc. uncinat.) In der unteren Insulabucht bemerkt man aber, dass die Fasern, die vom T_1 nach dem Insulagebiet hinziehen in grosser Ausdehnung untergegangen sind.

Oberhalb der Insula treten nun Gyri aus der Zentralgegend hervor. Die unteren Teile zeigen normales Aussehen. Die oberen zeigen auch hier wie in der Frontalgegend, eine deutliche Verschmälerung der Rinde. Wenn man etwas weiter kaudalwärts kommt, durch den hinteren Teil des Amygdalæ und den vordersten Teil des Pes pedunculi, ist der Temporallappen noch immer sehr atrophisch mit zungenähnlichen Gyri. Der Gyr. temp 1 ist aber nun in seiner ganzen Ausdehnung bis in die Corona radiata hinein mit gesunden Markfasern versehen. Kräftigere Markfasern ziehen hier auch nach dem Gyr. temp. 3 hin; die äusseren Teile desselben aber, wie auch die Gyr. lingualis und hippocampi zeigen erhebliche Lichtung der

Fasern. Der Gyrus T_3 ist noch ganz degeneriert. Ein Schnitt, der durch die vorderste Spitze des Cornu Ammonis geht, zeigt, dass der Gyr. temp. 1 jetzt normal geworden ist und dass der Gyr. temp. 3 stärker und besser färbbar ist, während der Gyr. 2 unverändert ist. Weiter kaudalwärts wo der Schnitt durch das Ammonshorn und die vordere Spitze des Pons geht, zeigt nun der ganze Temporallappen eine normale Konfiguration und Färbung mit Ausnahme einer gewissen Lichtung der Fasern in den unteren Teilen der Corona radiata. Eine ähnliche Lichtung sieht man noch in der Gegend des hintersten Teiles des Hinterhornes. Weiter rückwärts in dem Parietal- und Occipitallappen ist die Färbung der Fasern eine normale. Die rechte Hemisphäre ohne Veränderung.

Im nun beschriebenen Fall handelt es sich um einen arteriosclerotischen Mann, bei dem allmählich eine zunehmende Schwierigkeit des Wortfindens und auch eine Abschwächung des Intellekts eintritt. Mit 72 Jahren tritt eine fast vollständige Aufhebung des Sprachvermögens und Wortvertständnisses ein sowie auch des Schreibens- und Schriftverständnisses. Nur ein einziges Wort »fånits» war das Überbleibsel des Wortvorrates. Wegen der zunehmenden Demenz war eine nähere Prüfung der Aphasie unmöglich. Auch eine gewisse Schwäche oder vielleicht Apraxie des rechten Armes zeigte sich während der ganzen Krankheit. Zu Erklärung der vollständigen motorischen und sensorischen Aphasie finden wir ausgiebige Veränderungen, die vor allem im linken Temporallappen ihren Sitz haben. Wir finden eine fast vollständige Degeneration des Gyr. temp. 1 in der vorderen Pole; eine komplette Degeneration des Gyr. temp. 2 bis in die Höhe der Ammonsformation, und eine ziemlich starke Degeneration der vorderen Hälfte des Gyr. temp. 3. In der Höhe des Nucl. Amygdalæ ist der Gyr. 1 annähernd normal.

Wenn man zum hinteren Teil des Ammonshorns und vorderen Teil des Pons kommt, ist der Temporallappen wieder normal. Die Degeneration ist also auf die vordersten Teile des Temporallappens beschränkt.

Der Gyr. front 3 ist normal, wenn man von den orbitalen Teilen, die vielleicht teilweise in das Gebiet der patologischen Veränderungen gehören, absieht. Dort ist nämlich eine gewisse Lichtung unter den Markfasern auffindbar. Dagegen ist eine deutliche Verschmälerung der Rinde des Gyr. front 1 und 2, sowie auch der entsprechenden Teile der Zentralwindungen vorhanden, durch deren Degeneration die Schwäche der rechten Hand wohl ihre Erklärung findet. In der Insula und den Ganglien, der Capsula interna und externa scheinen keine Veränderungen vorzuliegen.

In der Gefässen, besonders denen der Fossa Sylvii sinistra, fanden sich hochgradige Sclerose und Trombozierungen und die bedeutende Athrophie der Temporal- und Frontallappen lässt sich wohl durch diese Sclerose erklären. Ein Ramollitionsherd lässt sich nirgends finden. Es ist eine allmählich fortschreitende Athrophie, die teils das Mark, teils die Rinde betrifft.

Fall 2. A. L. 45 Jahre alt. Forstmeister.

Der Vater starb mit 65 Jahren an einem Schlaganfall. Sonst liegt in hereditärer Beziehung nichts vor. Der Patient war immer etwas absonderlich, hat aber sein Abiturienten- und Forstmeisterexamen abgelegt. Er ist verheiratet, hat 2 Kinder. Lues wird negiert, dagegen hat er die letzten Jahre viel Alkohol genossen. Die jetzige Krankheit hat sich allmählich entwickelt. In den letzten Jahren ist er öfters von epileptiformen Anfällen befallen worden. Nach jedem Anfall wurde die Gemütsstimmung abnorm verändert und das Gedächtnis wurde schlecht. Im März 1909 kam er ins Krankenhaus. Der Zustand wechselte täglich. Einige Tage war er ganz desorientiert. Er fabulierte dann lebhaft. Die Erinnerung für jüngst Vergangenes war sehr schlecht. Älterer Sachen erinnerte er sich gut.

St. pr. 1909 $^{14}/_{4}$.

Der Kranke ist kräftig gebaut. Gesichtsfarbe etwas cyanotisch. Die Temporalarterien sind sclerotisch. An der Hertzspitze systolisches Geräusch. Die Leber ist vergrössert.

Nervensystem: Die Pupillen reagieren gut. Deutlicher Zungen- und Händetremor. Betreffs Sprache und Schrift nichts abnormes zu bemerken. Keine Parese. Die Pat. refl. lebhaft.

Der Kranke ist ruhig, ziemlich interessiert. Meistens ohne Beschäftigung. Er liest noch die Zeitung, beantwortet ordentlich die an ihn gerichteten Fragen, ist derzeit gut orientiert. Die erinnerungsbefunde für neue Eindrücke sind sehr wechselnd, gewisse Tage ziemlich befriedigend. Andere Tage weiss er gar nicht, wie lange er im Krankenhaus gewesen, erinnert sich nicht an den Geburtstag seines Sohnes, weiss nicht, was er eben gegessen hat, dass seine Frau bei im war u. s. w.

Er hat eine Verständnis für seine Krankheit, weiss z. B. dass er »Hirnblutung» oder Anfälle gehabt hat. Er beantwortet formell geordnet und klar die an ihn gerichteten Fragen, aber äussert sich ziemlich knapp. Keine Sprachstörungen.

$^{18}/_{4}$. Der Patient hatte heute morgen ganz unbehindert sprechen können. Um 10 Uhr v. m. wurde bemerkt, dass er hochgradig aphasisch war. Er konnte nur einige Worte hervorbringen z. B. »ich weiss nicht», »ich kann nicht», und fuhr dann fort, eine Reihe ganz unverständlicher Silben zu äussern »ich weiss nicht haug, gang, laggos, svaoss, spaoss, vaoss, laoss». Er kann gar nicht auffassen, was man zu ihm sagt, auch nicht, was man ihm vorschreibt. Keine schwerere Parese, nur eine gewisse Schwäche und Unsicherheit in der rechten Hand. Er ist unruhig, will unaufhörlich aus dem Bett, in dem Korridor spazieren gehen, wird heftig gegen die Pflegerin. Temperatur 38.

$^{23}/_{5}$. Fortwährend hochgradige Aphasie. Der Patient kann nur ein paar Worte hervorbringen. Er fasst das Gesprochene ein wenig besser auf.

$^{27}/_{9}$. Der Pat. bekam heute einen Anfall epileptiformer Art mit Krampf hauptsächlich in der linken Körperhälfte. Babinski pos., links Albumin.

$^{28}/_{9}$. Parese der linken Körperhälfte. Der Patient sehr benommen.

$^{3}/_{10}$. Der Puls schlecht. Temperatur 39.

$^{4}/_{10}$. Exitus.

Section. $^{5}/_{10}$. Bedeutende Pachymeningitis interna mit frischer Blutung über der rechten Hemisphäre. Die Gefässe, besonders die Arterien der Sylwischen Grube stark sclerosiert. Starker Schrumpfungs- und Rammollitionsprozess in der linken Hemisphäre von Temporalpol an bis an den Occipitalpol, hauptsächlich im Bereich eines 2-fingerbreiten Streifen. Die Windungen sind hier äusserst schmal, eingesunken im Verhältnis zu der übrigen Oberfläche des Temporal-, Parietal- und Occipitallappens. Die Ausdehnung der geschrumpften Partie entspricht an der Oberfläche hauptsächlich dem veränderten Bezirk auch im Fall 3, welcher an Figur auch deutlich zu beobachten ist. Am Durchschnitt sieht man die Gehirnmasse hier in grosser Ausdehnung erweicht, von schmutzig gelbroter Färbung und ganz verwischter Zeichnung. Das Gehirn wurde in Formol und in Chrom fixiert.

Der linke Frontallappen zeigt weder irgendwelche makroskopische noch mikroskopische pathologische Veränderungen. In den Schnitten, die durch die Spitze des linken T-Lappens geführt sind, tritt eine schwere Zerstörung hervor, die dort mehr als die äussere Hälfte des Gyr. T_1 betrifft, sowohl in der Rinde wie im Mark. Man sieht auch, wie ein Teil der Fasern, die am unteren Rand der Insula vorbeiziehen, (Fasc. uncin.), nicht länger färbbar ist. (Fig. a.)

In den Schnitten, die durch den vorderen Teil des Striatums geführt sind (Fig. b), findet sich eine weitgehende Zerstörung im linken Temporallappen. Der Gyr. temp. 1 ist ganz und gar mazeriert und nimmt gar keine Färbung an. Vom Gyr. Temp. 2 ist nur im unteren Abschnitt die Rinde und an der Grenze desselben ein fadenschmaler Saum des Marks erhalten. Die obere Hälfte des Gyrus ist ganz zerstört. Der Gyr. T_3 zeigt keine deutlichen Veränderungen. Die Insula, Caps. int. und ext. und der Linsenkern scheinen unverändert zu sein. Ebenso die Gyri centrales.

Weiter kaudalwärts, durch das retrolenticulare Gebiet findet sich eine höchst bedeutende Zerstörung im Temporallappen (Fig. c). Derselbe hat eine starke Schrumpfung erfahren. Besonders hochgradig ist die Zerstörung der ganzen Faserstrahlung des T-Lappens. In den Gyr. temp. 1 und 2, die nur als zwei schmale Zungen erscheinen ist der Gewebszerfall nahezu vollständig, und das Mark lässt sich gar nicht mehr färben. Im unteren Temporalgyrus ist die Rinde wie das Mark zum grössten Teil erhalten. Diese Zerstörung im Temporallappen setzt sich noch weiter kaudalwärts fort. In der Höhe des Ammonshornes und Pes pedunculi (Fig. d) ist die Schrumpfung der linken Hemisphäre eine höchst bedeutende und die Degeneration umfasst besonders die beiden oberen Temporalgyri. Die Degeneration erstreckt sich noch weiter kaudalwärts bis in den hinteren Teil des Occipitallappen, wo ein triangulärer Raum in der äusseren Convexität zwischen der Fissura Temp. 1 und 3 ganz und gar degeneriert ist. (Fig. e.) Die Gegend der Fissura calcarina dagegen ist intact. Die rechte Hemisphäre ohne Veränderung.

Der nun beschriebene Fall handelt also von einem 45-jährigen nicht luetischen, dem Alkoholgenuss ergebenen Manne, der mehrere apoplektoider epileptiforme Anfälle durchgemacht hat, und bei dem sich seit März 1909 eine allmähliche geistige Trübung, Desorientirtheit und Fixationsschwäche gezeigt hat. Am $^{18}/_{4}$ 1909 wurde er plötzlich nahezu total aphasisch so wohl motorisch wie sensorisch. Auch Schreibvermögen und Auffassung des Geschriebenen waren verloren. In der ersten Zeit seigte er paraphasische Logorrhé. Dazu hatte der Pat. eine gewisse Parese des rechten Arms. Infolge der zunehmenden Demenz der Pat. war jede feinere Prüfung der Aphasie ausgeschlossen. Eine wesentliche Besserung trat nicht ein und nach einem ernsteren epileptiformen Anfall starb der Pat. am $^{4}/_{10}$ 1909, also beinahe 6 Monate nach dem Einsetzen der Aphasie. Der Exitus war offenbar durch die bei der Section gefundene rechtsseitige pachymeningitische Blutung verursacht. Warscheinlich sind auch frühere ähnliche Anfälle dadurch verursacht worden. Die KORSAKOFFähnliche Demenz muss wohl aus der Alkohol-Anamnese hergeleitet werden. Jedoch ist in der Literatur ein Fall mit solchen Symptomen bei herdförmiger Erkrankung des Schläfenlappens beschrieben.

Für die Erklärung der Aphasie finden wir die grosse Degeneration im linken Temporallappen, eine Degeneration welche die beiden obersten Temporalgyri durch der ganzen Temporallappen umfasst. Dazu die Degeneration der hinteren Teile der Insularegion und des opercularen Teiles der Zentralgyri. Für die Erklärung der Parese des rechten Armen haben wir Veränderungen im Zentralgyrus.

Von ganz besonderem Interesse ist noch der Zerstörungsherd im linken Occipitallappen und dessen Zusammenhang mit den klinischen Zeichen der totalen Alexie und wahrscheinlich auch der Agraphie. Die Untersuchung der letzteren ist jedoch unzuverlässlich infolge der Parese der rechten Hand.

Indessen scheint auch hier eine tiefe Zerstörung des commemorativen Lesezentrums geeignet das Schreibvermögen aufzuheben, ohne dass eine Veränderung im Frontallappen vorliegt. Also nur durch die Verlegung der Verbindungsbahnen. Ein zweiter Fall, den ich unten erwähne, bestätigt diese Annahme.

Dieser Fall scheint ja auch dahin zu deuten, dass eine totale Aphasie durch einen grossen Temporalherd bedingt sein kann. Die grosse Ausbreitung des Herdes in diesem Falle und die relativ kurze Dauer der Krankheit lässt es nicht als ganz ausgeschlossen erscheinen, dass nicht auch tiefere Bahnen in der hinteren Teilen der Capsula interna und benachbarte Bezirke im Parietallappen durch die Nähe des Herdes funktionell geschädigt worden sind, wenn dies auch nicht anatomisch nachweisbar ist.

Nun gibt es aber eine ganze Reihe von Fällen, wo sich, trotz Veränderungen im Wernickeschen Gebiet, doch nur sensorische und keine motorische Aphasie vorfand, oder, wenn sich eine Störung des motorische Sprechaktes einstellte, es nur eine gelinde Paraphasie war.

Es waren solche Fälle, die Bastian, wie erwähnt, dazu bewogen, seine Hypothese von dem innigen Zusammenhang der motorischen und sensorischen Aphasie fallen zu lassen.

Dies Verhalten macht auch Liepmann bedenklich in der Erklärung, weshalb in seinem Fall 11 totale, in den Fällen 12 und 13 nur geringe motorische Aphasie entstand.

Beide sind der Ansicht, dass in den Fällen, wo nur partielle Aphasie entstand, der rechte gesunde Temporallappen als vikariierender Faktor einsetzte. Bei grossen doppelseitigen Herden würde nach ihrer und auch Oppenheims Ansicht immer eine totale Aphasie enstehen. Wenn ich nun meine und die oben aus der Literatur erwähnten Fälle durchgehe, finde ich die Tatsache, dass es sich in den Fällen, wo eine totale Aphasie existierte, um sehr grosse oder wenigstens sehr tiefe Herde gehandelt hat, welche die tiefen Verbindungsbahnen zwischen Temporallappen und Frontallappen lädiert oder verlegt haben. Dagegen finde ich in den Fällen die keine motorische Aphasie oder nur eine geringe Paraphasie zeigten, das die Herde im Temporallappen nur klein oder jedenfalls nur oberflächliche waren, von denen angegeben wurde, dass sie nur die Rinde i in Mitleidenschaft zogen.

Aus LENNMALMS erwähnte Arbeit zitiere ich hier einige diesbezügliche Fälle.

Fall 2. Obs. von GIRADEAU, Revue de Med. 1882.

Klinische Symptome: Vollständige sensorische Aphasie und Paraphasie. Die Obduktion zeigte ein Sarcom im hinteren Teil vom T_1 und T_2. Es affizierte indessen eigentlich *nur die Rinde.*

Fall 9. Obs. von RIEDEL.

Klinisch vollständige sensorische Aphasie und dazu deutliche Paraphasie und Paragraphie.

Bei der Section war der obere Teil des T_1 in der ganzen *Rindensubstanz* in eine gelbe Masse verwandelt. Das Mark weicher als normal. Gyrus angularis auch angegriffen.

Fall 10. Obs. von AMIDON. Med. Record, 1884.

Klinisch hauptsächlich eine bedeutende Paraphasie. Bei der Section ein Erweichungsherd *in der Rinde* von T^1.

Fall 14. Obs. von MONAKOW, Arch. f. Psych. Bd 14.

Klinisch vollständige sensorisches Aphasie. Konnte sich leidlich ausdrücken.

Bei der Section eine *Zyste im T_1 links.*

Fall 17. Obs. von SEPILLI. 1886.

Klinisch vollständige sensorische Aphasie und dazu bedeutende Paraphasie.

Bei der Section *kortikaler Herd* im T_1, T_2 und T_3.

Fall 54. Obs. von CHAUFFARD, Revue de Med. 1881.

Klinisch vollständige sensorische Aphasie und Paraphasie.

Bei der Section u. a. Herd im T_1 und T_2, der *nur die Rinde* affizierte.

Diese nun beschriebenen Fälle, welche klinisch sensorische Aphasie und noch vorhandenes aber beeinträchtiges Sprachvermögen und Paraphasie aufwiesen zeigten alle bei der Section nur Veränderungen in der Rinde, also oberflächliche Zerstörungen des Temporallappens. Von der Zyste in dem Fall 14 ist wohl auch anzunehmen, dass dieselbe keine tiefen Zerstörungen verursacht hat. Die tiefen Verbindungsbahnen zwischen Temporallappen und Frontallappen scheinen nirgends zerstört zu sein.

Leider gibt es jedoch ein paar Fälle, die keine so eindeutige Erklärung zulassen. Es sind besonders die Fälle 8 und 11 in Lennmalms Bericht. Den Fall 8 findet man in Wernickes »Der aphasische Symptomkomplex» näher beschrieben, den Fall 11 von Broadbent in Lancet, 1878 Vol. 1 p. 312. Im Fall 11 ist wieder eine vollständige sensorische Aphasie mit einer Paraphasie kombiniert. Bei der Section fand sich hier ein grosser Erweichungsherd, der P_1, Gyr. supramarg., ang., T_1 und T_2 umfasste. Nach d. O. würde man ja zu erwarten haben, dass bei diesem grossen Herd ein wirklicher Verlust der motorischen Sprache eingetreten wäre. Aber in diesem Fall ist zu bemerken dass die Angaben über den Grad der Zerstörung im Temporallappen unvollständig sind, und auch, dass der ganze Krankheitsverlauf nur 5 Wochen betrug. Während dieser kurzen Zeit können wohl kaum alle Spuren des Wortvorrats getilgt sein.

Wernickes Fall handelt von einer senil dementen Frau, die eine sensorische Aphasie zeigte. Der Sprachschatz war gering, doch bestand keine wirkliche motorische Aphasie, dagegen eine deutliche sensorische Aphasie.

Die Section ergab, dass die ganze erste Schläfenwindung, der Ursprung der zweiten, und der *äussere Teil des Längsverlaufes* derselben in einen weissgelben Brei verwandelt war.

In diesem Falle sollte man bei der schweren lange bestehenden Zerstörung des T_1 m. E. eine totale Aphasie erwartet haben. Dass eine solche nicht vorlag, scheint mir dahin zu deuten, dass auch noch benachbarte Teile des T-Lappens die Sprachfunktion aufrecht erhalten können. In diesem Falle also die noch bestehenden tieferen Fasern des T_2, von welcher Windung nur die äusseren Fasern zerstört waren.

Ich möchte zum Schluss einen mit dem letzgenannten in gewissem Grade vergleichbaren Fall, den ich eben untersucht habe, kurz beschreiben.

Fall 3. J. E. H. 53 Jahre alt, Apotheker.

Der Patient war früher immer gesund. Lues wird verneint. Alkohol scheint in ziemlich hohem Grade genossen worden zu sein. Die jetzige Krankheit hat sich allmählich entwickelt. Sie zeigte sich zuerst darin, dass er die Apotheke vernachlässigte. Das Gedächtnis wurde schlecht Er konnte seine Arbeit nicht ausführen, brauchte

Stunden, um ein Rezept zu expedieren. Er kopierte fehlerhaft, konnte Rezepte nicht per Telephon entgegennehmen und die Medizinflaschen nicht signieren. Am $^{17}/_{9}$ 1918 kam er ins Krankenhaus.

St. pr. Das Herz vergrössert, Puls unregelmässig, systolisches Geräusch. Leber etwas vergrössert. Ödem in den Unterschenkeln. Die Pupillen reagieren. Reflexe i. übr. normal.

Der Kranke ist etwas indolent, die Auffassung träge. Das Gedächtniss für Ereignisse der letzten Zeit aufgehoben.

Der Kranke zeigt eine erhebliche Herabsetzung des Verständnisses des Gesprochenen, versteht jedoch zuweilen so ziemlich, was man ihm sagt. Wenn er dann versucht zu antworten, geschieht dies mit grosser Schwierigkeit und mit Umschreibungen. Er kann nicht das richtige Wort finden. Zeigt man ihm einen Gegenstand, sô kann er ihn nicht benennen; er zeigt, wozu er anwendbar ist und sagt auch, wozu man ihn gebrauchen kann. Gedrucktes oder Geschriebenes kann der Kranke nicht deuten. Schreiben kann er nur seinen Familiennahmen, welchen er ja sonst immer unter die Rezepte zu schreiben gewohnt war. Nach Diktat kann er nicht schreiben. Einzelne Buchstaben kann er jedoch kopieren. (Nach Bericht der Frau soll der Pat. als Kind linkshänder gewesen sein, was er in der Schule durch Übung abgelegt habe.) Unter zunehmender Herzschwäche trat am $^{22}/_{10}$ 1918 Exitus ein.

Sectionsbefund. $^{23}/_{10}$.

Die harte und weiche Hirnhaut ohne gröbere Veränderung. Keine Verwachsung zwischen Pia und Gehirnoberfläche. Die Arterien der Hirnbasis und der Fossa Sylvii sclerotisch. Die linke Gehirnhälfte zeigt eine bedeutende von der Oberfläche aus warnehmbare Veränderung. Ungefähr die 2 hinteren Drittel des T_1 und T_2 sind eingesunken, sehr verschmälert und von verminderter Konsistenz.

Wie aus den Photographien ersichtlich, ist hier eine bedeutende Ramollition vorhanden, die sich noch weiter in derselben Breite bis an die Spitze des Occipitallappens fortsetzt. Diese Ramollition betrifft die Rinde und den äusseren Teil der Marksubstanz, während der innere Teil des Marks im T_1 ziemlich unversehrt ist. In der Tiefe sieht man, dass die Capsula int. und externa und die ganze Linsenkernregion, wie auch der ganze Frontallappen unverändert sind. Dagegen findet sich eine hochgradige Zerstörung von der Konvexität des Occipitallappens ausgehend, die weit in die Tiefe dringt und somit die Bahnen zerstört, die von diesem Bezirk zu den Temporal- und Frontallappen ziehen. Die Calcarinagegend wie auch der ganze Frontallappen ist frei. Im *rechten* F_2 findet sich ein ganz kleiner oberflächlichen Ramollitionsherd (Fig.).

Die erwähnte Krankengeschichte zeigt uns also einen Patienten, der an einer bedeutenden sensorischen Aphasie litt, und dem ausserdem eine deutliche motorische amnestische Aphasie aufwies. Also keine vollständige totale Aphasie. Und bei diesem Patienten findet man nun die starke Zerstörung des T_1, bei der man nach dem oben Gesagten wohl eine Wortstummheit zu erwarten hätte. Dass in diesem Fall keine solche, weder eine vollständige sensorische noch eine motorische entstand, scheint sich durch die nähere Untersuchung des Herdes zu erklären, der doch einen grossen Teil des tiefen Marks des T_1 und auch T_2 und T_3 freiliess. Vielleicht auch durch die anamnestische Mitteilung, dass der Patient früher Linkshänder gewesen und also möglicherweise ein gut vikariierendes Zentrum in der rechten Hemisphäre besessen hat. In dieser Beziehung wäre ja der kleine Herd in rechten F_2 der Beachtung wert. Dieser Fall ist dem vorher beschriebenen ähnlich in der anatomischen, streifenförmigen Ausbreitung des Herdes von der Spitze des Temporallappens bis an den Occipitalpol. Qualitativ umfasst die Veränderung dasselbe Gebiet, nur die quantitative Zerstörung ist verschieden weit vorgeschritten. Es ist wohl zu vermuten, dass ein besonderer Ast der Arteria cerebri media gerade dieses Gebiet versorgt, weshalb wohl gerade dieses klinische und anatomische Bild zum Vorschein öfters kommen muss. Die Section zeigte auch noch einen grossen linksseitigen Occipitalherd.

Die Beziehung zwischen dem tiefen Occipitalherd und der totalen Alexie-Agraphie die der Patient zeigte, ist ja auch zum Vergleich mit dem Vorkommen der totalen Aphasie bei tiefen Herden im Temporallappen, wie in den vorigen Krankheitsfällen geeignet.

Der Befund in meinen Fällen und denen aus der Literatur zeigt m. E., dass auch recht ausgiebige Zerstörungen in den umschriebenen commemorativen Sprachzentren, wenn dieselben hauptsächlich nur deren Rindensubstanz betreffen, nicht ausreichen, um eine schwere oder totale motorische Sprachstörung hervorzurufen. Wenn dagegen die unterliegende Marksubstanz und dadurch auch die Bahnen zerstört werden, die im Mark das sensorische Gebiet der Sprache mit dem motorischen verbinden, dann kann eine schwere ja sogar totale Sprachstörung eintreten, wie man annehmen könnte rein materiell bedingt durch den allmählichen Verlust der ganzen gesammelten Schatzes der Worterinnerungsbilden. Da nun die erwähnten Bahnen alle in den Temporallappen ziehen und dort wie in einen Knotenpunkt zusammenlaufen, wäre es ja erklärlich wenn gerade bei den Erkrankungen in dieser Gegend die schwersten Störungen für die Sprache und dadurch für den Intellekt entständen. Indessen gehen die Ansichten über das Vorkommen der Aphasie durch Schädigung der Leitungsbahnen im Sinne LICHTHEIMS und WERNICKES noch weit auseinander und meine Fälle eignen sich nicht zu einer theoretischen Diskussion über dieses Verhalten. Dieselben haben nur den Zweck, die Sammlung von klinisch und anatomisch untersuchten Fällen zu vergrössern, was ja eine notwendige Bedingung für die weitere Forschung sein muss.

Zuletzt möchte ich noch betonen, dass man bei dem Versuch einer Erklärung auch in Betracht ziehen muss, dass der aphasische Symptomenkomplex beim speziellen Krankheitsfalle nicht allein durch den Herd erklärt werden kann, sondern auch durch die schwere psychische Wirkung beim Verlust des ganzen erworbenen Wortschatzes. Es ist nämlich notwendig, wie WERNICKE hervorhebt, daran festzuhalten, dass die Aphasie auch unter den weiteren Begriff der *psychischen Herderkrankungen* fällt.

Zusammenfassung.

Öfters treten die klinischen, aphasischen Erscheinungen als eine Kombination von motorischen und sensorischen Symptomen auf. Dies auch, ohne dass sich notwendigerweise ersichtliche Veränderungen in jedem der beiden festgestellten Zentren bei der Section haben nachweisen lassen.

Wenn man eine Anzahl von Arbeiten aus der riesigen Aphasieliteratur näher durchmustert, findet man, dass verschiedenen Fälle Erwähnung finden, in denen bei grösseren Herden im Temporallappen eine totale oder nahezu totale motorische Aphasie entstanden war, ohne dass der Frontallappen sichtlich affiziert erschien.

Einige diesbezügliche Fälle WERNICKES, BASTIANS, v. MONOKOWS, LIEPMANNS und LENNMALMS Arbeiten werden erwähnt, bevor Verf. drei Fälle beschreibt, die er klinisch beobachtet und anatomisch untersucht hat.

Im ersten Fall handelt es sich um einen arteriesclerotischen Mann, bei dem allmählich eine zunehmende Schwierigkeit des Wortfindens und auch eine Abschwächung des Intellekts eintritt. Mit 72 Jahren tritt ein fast vollständiger Verlust des

Sprachvermögens und Wortverständnisses ein, sowie auch des Schreibens und Schriftverständnisses. Nur ein einziges Wort war das Überbleibsel des Wortvorrates. Auch eine gewisse Schwäche oder vielleicht Apraxie des rechten Armes zeigte sich während der ganzen Krankheit. Zur Erklärung der vollständigen motorischen und sensorischen Aphasie finden wir ausgiebige Veränderungen, die vor allem im linken Temporallappen ihren Sitz haben. Wir finden eine fast vollständige Degeneration des Gyr. temp. 1 in dessen vorderem Pole; eine totale Degeneration des Gyr. temp. 2, und eine ziemlich starke Degeneration der vorderen Hälfte des Gyr. temp. 3.

Der Gyr. front 3 ist normal. Dagegen ist eine deutliche Verschmälerung der Rinde des Gyr. front 1 und 2, sowie auch in angrenzenden Teilen der Zentralwindungen vorhanden. In der Insula und den Ganglien, der Capsula interna und externa findet man keine Veränderungen.

Im zweiten Fall handelt es sich um einem 45-jährigen nicht luetischen, dem Trunk ergebenen Mann, der mehrere apoplektische oder epileptiforme Anfälle durchgemacht hat, und bei dem sich eine allmähliche geistige Trübung, Desorientiertheit und Fixationsschwäche gezeigt hat. Eines Tages wurde er plötzlich nahezu total aphasisch, sowohl motorisch wie sensorisch. Auch Schreibvermögen und Auffassung des Geschriebenen waren verschwunden. In der ersten Zeit zeigte er paraphasische Logorrhé. Dazu hatte der Pat. eine gewisse Parese des rechten Arms. Eine wesentliche Besserung trat nicht ein und nach einem ernsteren epileptiformen Anfall starb der Pat. 6 Monate nach dem Einsetzen der Aphasie.

Zur Erklärung der Aphasie finden wir eine grosse Degeneration im linken Temporallappen, eine Degeneration, welche die beiden oberstem Temporalgyri durch den ganzen Temporallappen umfasst. Dazu eine Degeneration der hinteren Teile der Insularegion und des opercularen Teiles der Zentralgyri. *Der Frontallappen zeigt keine Veränderung.*

Von ganz besonderen Interesse ist noch der Zerstörungsherd im linken Occipitallappen und dessen Zusammenhang mit den klinischen Zeichen der totalen Alexie und auch wahrscheinlich Agraphie, ohne dass eine Veränderungen im Frontallappen vorliegt.

Der Fall scheint ja auch dahin zu deuten, dass eine totale Aphasie durch einen grossen Temporalherd bedingt sein kann.

Die grosse Ausbreitung des Herdes in diesem Falle und die relativ kurze Dauer der Krankheit lässt es nicht als ganz ausgeschlossen erscheinen, dass nicht auch tiefere Bahnen in den hinteren Teilen der Capsula interna und benachbarte Bezirke im Parietallappen durch die Nähe des Herdes funktionell geschädigt worden sind, wenn dies auch nicht anatomisch nachweisbar ist.

Zum Schluss wird *der mit diesem in gewissem Grade vergleichbare Fall 3* beschrieben.

Der Patient, Apotheker, 53 Jahre alt war früher immer gesund. Lues wird verneint. Dem Alkoholgenusse scheint er in ziemlich hohem Grade gefröhnt zu haben. Die jetzige Krankheit hat sich allmählich entwickelt. Sie zeigte sich zuerst darin, dass er seine Arbeit nicht ausführen konnte. Er kopiierte fehlerhaft, konnte nicht Rezepte per Telephon entgegennehmen und nicht Medizinflaschen signieren.

Der Kranke zeigt eine erhebliche Herabsetzung des Gedächtnisses und des Verständnisses des Gesprochenen. Wenn er dann versucht zu antworten, kann er das richtige Wort nicht finden. Zeigt man ihm einen Gegenstand, so kann er ihn nicht benennen. Gedrucktes oder Geschriebenes kann der Kranke nicht deuten. Schreiben kann er nur seinen Familiennahmen. Nach Diktamen kann er nicht schreiben. Einzelne Buchstaben kann er jedoch kopiieren. (Nach Bericht der Frau soll der Pat. als Kind Linkshänder gewesen sein, was er in der Schule durch Übung abgelegt habe). Unter zunehmender Herzschwäche trat der Exitus ein.

Bei der Section zeigte die linke Gehirnhälfte eine bedeutende Veränderung. Die 2 hinteren Drittel des T_1 und T_2 sind eingesunken, sehr verschmälert und von verminderter Konsistenz.

Wie aus den Photographien ersichtlich, ist hier eine bedeutende Ramollition vorhanden, die sich noch weiter in derselben Breite bis an die Spitze des Occipitallappens fortsetzt. Diese Ramollition betrifft im Temporallappen die Rinde und den äusseren Teil der Marksubstanz, während der innere Teil des Marks, die Capsula int. und externa und die ganze Linsenkernregion, wie auch *der ganze Frontallappen unverändert* sind. Dagegen findet sich eine hochgradige Zerstörung von der Convexität des Occipitallappens ausgehend, die weit in die Tiefe dringt und somit die Bahnen zerstört, die von diesem Bezirk zu den Temporal- und Frontallappen ziehen. Im rechten F_2 sitzt ein ganz kleinen oberflächlicher Ramollititionsherd.

Die erwähnte Krankengeschichte zeigt uns also einen Patienten, der an einer bedeutenden sensorischen Aphasie litt, und der ausserdem eine deutliche motorische amnestische Aphasie aufwies. Also keine vollständige, totale Aphasie. Und bei diesem Patienten findet man nun die starke Zerstörung des T_1, bei der nach dem oben gesagten wohl eine Wortstummheit zu erwarten wäre. Dass in diesem Fall keine solche, weder eine vollständige sensorische noch eine motorische entstand, scheint sich durch die nähere Untersuchung des Herdes zu erklären, der doch einen grossen Teil des tiefen Marks des T_1 und auch T_2 und T_3 freiliess.

Die Beziehung zwischen einem *tiefen Occipitalherd* und der *totalen Alexie-Agraphie* die der Patient zeigte, ist ja auch zum *Vergleich* mit dem Vorkommen der *totalen Aphasie bei tiefen Herden im Temporallappen*, wie in den vorigen Krankheitsfällen geeignet.

Der Befund in diesen Fallen und denen aus der Literatur zeigt, dass auch recht ausgiebige Zerstörungen in den sensorischen commemorativen Sprachzentren, wenn selbe hauptsächlich nur deren Rindensubstans betreffen, nicht ausreichen, um eine schwere oder totale Sprachstörung hervorzurufen. Sobald dagegen die darunterliegende Marksubstans und dadurch auch die Bahnen zerstört worden, die im Mark das sensorische Gebiet mit dem motorischen verbinden, dann kann eine schwere ja sogar totale Sprachstörung eintreten, wie man annehmen könnte rein materiell bedingt durch den allmälichen Verlust des ganzes gesammelten Schatzes der Wortererinnerungsbilden eintreten auch ohne dass sich eine Veränderung in BROCAS Zentrum findet. Da nun die erwähnten Bahnen alle in den Temporallappen ziehen und dort wie in einen Knotenpunkt zusammenlaufen, wäre es ja erklärlich, wenn gerade bei den Erkrankungen in dieser Gegend die schwersten Störungen für die Sprache und dadurch für den Intellekt entstehen.

Es wird jedoch vom Verf. betont, dass man beim Versuch einer Erklärung auch in Betracht ziehen müsse, dass der aphasische Symptomenkomplex beim speziellen Krankheitsfalle nicht allein durch den Herd erklärt werden könne, sondern möglicherweise auch durch die schwere psychische Wirkung welche der Verlust des ganzen erworbenen Wortschatzes hervorruft. Es ist nämlich, wie WERNICKE hervorhebt, notwendig daran festzuhalten, dass die Aphasie auch unter den weiteren Begriff der *psychischen Herderkrankungen* fällt.

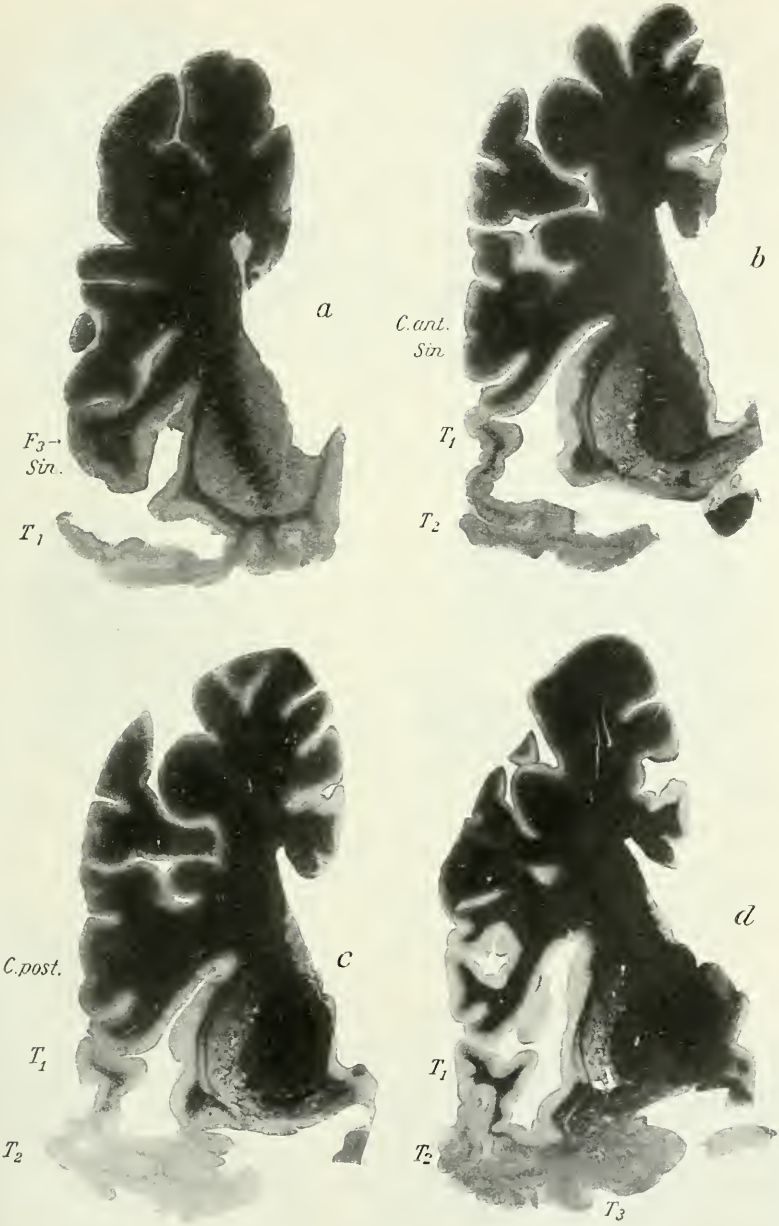


Fig. 1.

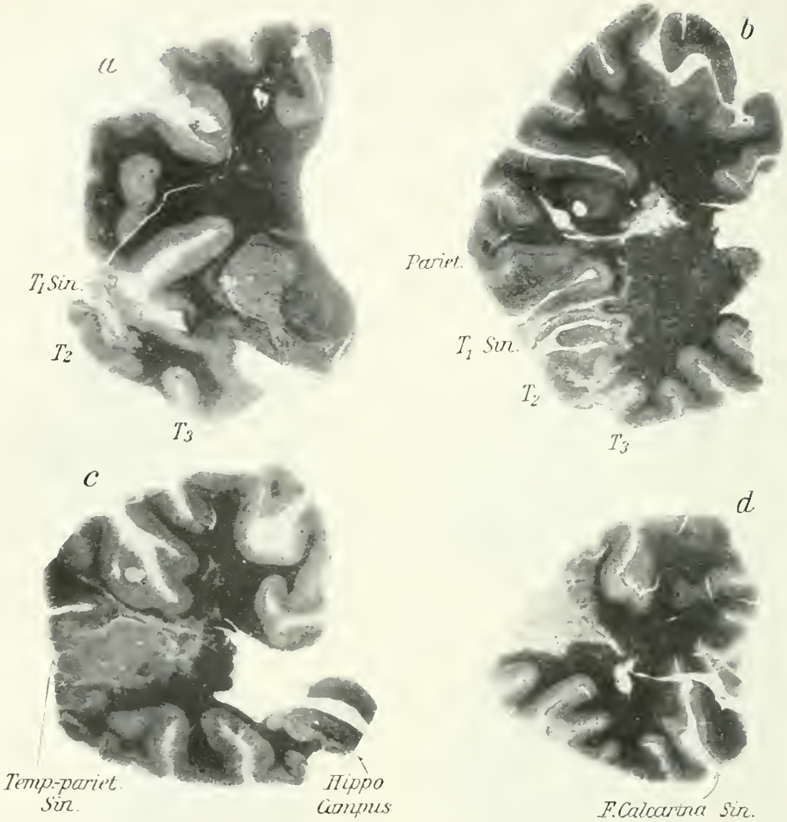


Fig. 2.

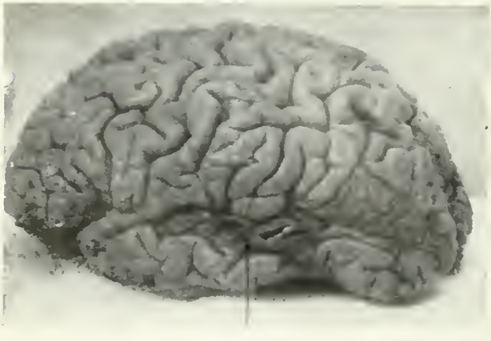


Fig. 3 a.

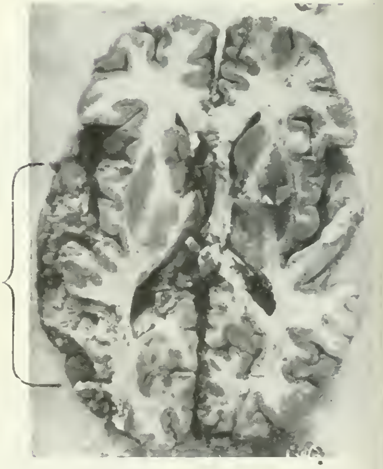


Fig. 3 b.

(From the Municipal Hospital, Dept. IX. Director, Dr O. SCHEEL.)

A Case of Diabetic Coma with Renal Insufficiency.

By

Dr. S. **KJELLAND MÖRDRE.** Kristiania.

A tobacco worker, Nelly H., 22 years of age, was admitted to *** dept. IX, Ullevaal on the evening of $^{2}/_{2}$ 21 with *diabetes and incipient coma* after being admitted, the same afternoon, to the surgical dept. II for *renal disease (perinephritic abscess).*

The history revealed the fact that the patient's mother had kidney disease. Otherwise there was a good family history. As a child the patient is said to have been in hospital at Ullevaal for kidney disease and catarrh of the bladder, but it has not been possible to trace the clinical notes referring to that time, so further details cannot be given.

From the $^{5}/_{3}$ 19 to the $^{18}/_{3}$ 19 she was an in-patient in dept. VII with the diagnosis, pneumonia. Apart from a slight affection of the lungs nothing abnormal was discovered in the organs. While she was in hospital the urine contained no sugar, but it was turbid, alkaline, and contained albumin and also gave a marked pus reaction. Microscopically, there were numerous round-cells.

She was discharged cured of the pneumonia. There is no history of any other disease.

On admission to dept. II. on $^{2}/_{2}$ 21 the was not clear in the head and not in a condition to give any information. A relative declared she »nearly always» had been weak and tired. For the last 14 days she had complained of pains in the stomach, particularly on the right side, as well as headache and malaise. Had been in bed most of the time and occasionally vomited. During her illness she had been much troubled with thirst. She drank a good deal and passed water frequently and copiously, but without pain. There was no certain information about the temperature. Four days before admission the stomach pains and general condition got worse. On the night before she was taken into hospital she was mentally confused and restless.

On arrival in dept. II it was observed that the patient was not rational and was in very poor condition. Lips and tongue, dry. Pulse, 120, Small. Temperature, 36.8°. Organs of the chest, normal. General tenderness of the right half of the abdomen, particularly below the costal margin. Some defensive rigidity present. The *urine* gave a weak *albumin reaction*, *strong sugar reaction*, but no reaction for pus or blood. Microscopically, round and epithelial cells were observed but no casts.

On admission to dept. IX. the patient was comatose. She cried out while being examined, especially on pressing the right side of the abdomen. The symptoms were, on the whole, the same as were found when she was in dept. II. normal saline solution was immediately given subcutaneously beneath the breasts (400 c. c.), and during the night injections of camphor every second hour, and rectal injections, which however were returned intact. Next morning the respirations were 28, rather deep and stertorous, but the typical »grosse Athmung» (deep breathing) was absent. There was an eruption of herpes at the left corner of the mouth. No oedema. Slight stiffness of the neck was present, but no Lasegue, Babinsky, or Brudzinsky signs, or tâche cérébrale. Abdomnial reflexes were diminished. No obvious paralysis. The pupils were equal, of medium size, and active. No squint. *Lumbar puncture.* — 5 c. c. absolutely clear fluid evacuated, a deep layer of which had a light yellow tint. Pressure before puncture, 260 mm.; after puncture, 200 mm. In a dry preparation as many as 5 lymphocytes were seen in a field. In Fuchs-Rosenthal's counting chamber 4 cells per c. mm. were present. The spinal fluid contained *0.88 % sugar* (Hagedorn and Norman Jensen's method).

The $^3/_2$ *alkali-reserve* according to v. Slyke was estimated from blood samples taken the previous evening and the same morning. The analyses gave 20.7 (the middle of 0.30 and 0.34 on v. Slyke), and 20.7 c. c. bound CO_2 per 100 c. c. plasma respectively.

The sugar content of the blood was 0.9 %.

There was no lipæmia.

Urea in blood serum estimation gave 2.57 ‰ (Sodium hypobromite method, — two analyses, 2.56 and 2.58). Phenol-sulphone- phthalein gave a value of considerably less than 20 % in 2 hours. The blood pressure was difficult to measure; R. R. about 63. The Wassermann reaction of the blood was negative.

While in hospital the patient received, in all, 4 800 c. c. fluid, 2 800 c. c. normal saline solution subcutaneously and the remainder intravenously. No bicarbonate was given. There was no spontaneous passing of urine but a total amount of 500—600 c. c. urine was removed by means of a catheter on 5 occasions.

All the samples of urine gave a marked sugar reaction (one sample 4 % with the polarimeter), and weak albumin reaction. Gerhardt's reaction was negative in all the samples. Lange-Legal's reaction was practically absent, giving a weak colouration after a few minutes' standing in a single sample only. Titration of 2 samples gave reactions of 100 respect. 75 c. c. N/10 acid and NH_3 = values corresponding to 0.77 and 0.89 grams per litre respectively. The urine was examined repeatedly with the microscope and was found to contain round cells and epithelial cells but no casts. The temperature was at first normal, but in the beginning of the second 24 hours it was 38.3° C. (in the axilla).

The patient died on $^4/_2$ 21 after being 24 hours in hospital. An autopsy was not allowed.

Here we have a clinical picture which was diagnosed as a rare type of diabetic coma.

Besides coma the main symptoms were hyperglycæmia, acidosis and excess of urea in the blood, slight albuminuria, marked glycosuria with negative GERHARDT reaction and acidosis of the urine, and lastly a very low phenol-sulphone-phthalein value.

The case is very similar to one of diabetic coma recently published by HÖST, and in certain aspects it appears to supplement it. In addition to marked hyperglycæmia, HÖST's case also exhibited the relatively rare condition of an almost entirely absent GERHARDT reaction in the urine. The alkali reserve of the blood was not determined, but on the assumption that ketonæmia is the cause of diabetic coma, the absent GERHARDT reaction was interpreted as indicating the retention of ketone bodies in the organism due to defective action of the kidneys. The hyperglycæmia and the almost complete anuria are also in favour of a failing renal function.

The main interest in the present case of coma is associated with the question of acidosis.

The usual finding in diabetic acidosis is, as is well known, a certain parallelism between acidosis of the blood and urine, — between ketonæmia and ketonuria.

In all the samples of urine from the patient, GERHARDT's reaction was negative, as was also LANGE-LEGAL's test with a single doubtful exception.

There was no evidence of any considerable excretion of β-oxybutyric acid, because the acid and ammonia values were constantly to low, as I have mentioned.

Ketonuria was absent.

It was therefore probable there was a retention of ketone bodies in agreement with what HÖST assumed in his case.

The investigation of the CO_2-binding capacity of the plasma supports this view since a considerable *acidosis of the blood* with a marked reduction of its alkali reserve, was demonstrated.

In the literature accessible it has not been possible to discover any case of diabetic coma which exhibits in this manner, the presence of ketonæmia and the absence of ketonuria.

There is no reason to doubt that the acidosis in this case is due to ketone bodies. Acidosis conditions from a different cause are of course found, such as, for example, those of renal origin in nephritis.

But as will appear later, it seems extremely probable that the diagnosis of diabetes in the present case is correct, while the points in favour of nephritis are much less certain.

The patient also had considerable hyperglycæmia. It is most reasonable to interpret this in accord with v. NOORDEN, partly at any rate, as a sign of »sugar stasis».

The urine certainly contained 4 % of sugar. But I should expect all the same, that the amount excreted stands in marked disproportion to the degree of sugar retention in the organism (0.9 % in the blood; 0.88 % in the spinal fluid), although the contrast is not so great as in the case of coma described by v. NOORDEN, with 0.97 % sugar in the blood and only 0.85 % in the urine.

There is no evidence in favour of the view that hyperglycæmia is largely the result of increased concentration, that is to say, diminution in the total volume of the blood. In order to be adequate such a reduction in volume would have to be extraordinarily great.

That hyperglycæmia really exists may be taken as indubitable. At all events it seems improbable that so great a reduction, taking everything into consideration, can be due to anything but sugar, even though other retention products such as creatinine (which would be associated with uræmia), may be to some extent reducing agents.

A further retention product was present in the form of a marked *increase in the urea content of the blood.*

When finally, in spite of the introduction of 4.8 litres of fluid intravenously and subcutaneously, it was not possible with five catheterisations to obtain more than 500—600 c.c. of urine from the patient's bladder, it may reasonably be asserted a considerable degree of *oligouria* was present. It should here be stated the patient lost no fluid by sweating, vomiting, or diarrhoea.

There were thus a number of unmistakable signs of deranged action of the kidneys, prominent among which are the ominous results of the phenol-sulphone-phthalein test.

The albuminuria however had previously pointed to the fact that the kidneys were diseased, although it was only moderate in amount, and no casts were found.

As a pure hypothesis it may be perhaps advanced that the absence of casts is possibly connected with the low acidity of the urine in this case, but there is, of course, nothing definite to support this view.

It is undoubtedly the renal complication that is at the bottom of the peculiarities of this case of coma.

The demonstration of ketonæmia without ketonuria, particularly, is an illustration of v. NOORDENS' supposition that renal insufficiency in diabetic coma can contribute towards »acid stasis» as well as towards »sugar stasis».

What part this grave derangement of the function of the kidneys may have played in determining the time of appearance of the coma, or for that matter of its presence at all, I shall not enter into here.

A few words however may be said about the nature of the kidney disease. Did the patient have diabetes complicated by nephritis either recent or old, or can the retentions of various products all be laid to the account of a diabetic kidney on the ground that they are the result of a toxic kidney affection?

Since there was particular mention of »kidney disease» in the patient's history it would have been very interesting to know whether her renal insufficiency was due to nephritis. But an autopsy was not permitted.

Apart from the result of the efficiency test however there has been no certain sign of chronic or acute nephritis clinically.

There was no cardiac hypertrophy and the blood pressure was estimated in hospital at R R. 63.

Her earlier history is more in favour of disease of the urinary passages than nephritis and during her last illness the clinical picture was rather like that of pyelitis, although important features, for example, fever, were lacking.

There was no sign of acute nephritis. One must of course keep in mind the possibility of pyelonephritis.

According to these views uræmic coma is unlikely.

Lastly there is the possibility of a diabetic kidney. JOSLIN has demonstrated in the case of diabetics, increased residual nitrogen in the blood in albuminuria, and without hypertonicity. The phenol-sulphone-phthalein test according to him, gives variable results in diabetes. So far as I know JOSLIN has reported little about these conditions, especially in the case of coma. He refers to a case however, with marked acidosis in which the excretion of phenol-sulphone-phthalein was nil and the blood immediately after death contained 0.92 % residual N. Whether nephritis was present here is doubtful.

The functional test however, even with a degree of insufficiency such as the present case exhibited, need not always signify renal changes of a far-reaching anatomical, or at any rate chronic, nature.

Apart from the relation of acute nephritis to this question, I will only call attention to the fact that certain toxic renal complaints can exhibit severe functional derangement.

In the renal intoxication of pregnancy with eclampsia, I once saw the gravest clinical picture, with coma, anuria and urea-retention of more than 3 % disappear in the course of a week so completely that the urine afterwards became free from albumin and the excretion of phenol-sulphone-phthalein was 61 %.

The quick recovery presumably supports the view that anatomical kidney changes of a severe kind were absent.

The possibility is perhaps not excluded that diabetes also may cause kidney changes by toxic means, with functional inefficiency of a degree even comparable to that of the present case of coma.

Resumė.

A woman, 22 years of age, was admitted to hospital with diabetic coma and died after 24 hours.

There was no certain information about any previous kidney or bladder disease.

For a fortnight before admission she was ailing with pains in the abdomen and thirst, but no definite fever.

She was comatose when admitted.

She had severe hyperglycæmia (0.9 %, HAGEDORN and NORMANN JENSEN's method), urea retention (2.57 %) and acidosis of the blood (v. SLYKE, 20.7 %), slight albuminaria, marked glycosuria (4 % by polarimeter), and absent GERHARDT's reaction and acidosis of the urine, and also greatly diminished excretion of phenol-sulphone-phthalein.

The possibility of diabetes complicated by nephritis or merely a »diabetic kidney» is here discussed as the cause of the clinical picture.

Literature.

v. NOORDEN. Die Zuckerkrankheit und ihre Bez.

JOSLIN. Treatment of Diabetes mellitus.

HÖST. Coma diabeticum (Norsk mag. for Lægevidenskab. No. 12, 1920).

Fall von tuberkulöser Meningitis mit atypischem Symptomenbild.[1]

Von

NIC. JOHANNSEN.

I. F. J., Werkmeister, 27 J. alt.

Im Nov. 1918 spanische Krankheit in Genua. Im selben Monat fuhr Pat. nach Baltimore hinüber. Wegen Kräfteabnahme, Husten, Abmagerung liess er sich an 25. II. 1919 in ein Kranhenhaus daselbst aufnehmen, wo man »Lungenfehler» konstatierte. Er begab sich nun nach Schweden zurück und wurde am 1. IV. im Seraphimerlazarett aufgenommen, von wo er am 12. V. in das Söderby Krankenhaus, Stockholm, übergeführt wurde. Bei der Aufnahme hierselbst war Pat. kraftlos, dyspnoisch, stark abgemagert; remittierendes Fieber. Die Lungen zeigten starke Veränderungen auf beiden Seiten mit Kavernensymptomen vom linken oberen Lappen her, nur ein kleiner Teil der rechten Basis ohne objektive Veränderungen. Bei Untersuchung am 6. VI. hatte jedoch der Prozess Fortschritte gemacht, so dass nunmehr beide Lungen in toto angegriffen waren. Sputum reichlich (80—135 ccm), Tuberkelbazillen + 2 zu Anfang, später gegen Ende des Krankenhausaufenthalts vermehrt auf + 4.

Im übrigen war Pat. ein Neurastheniker, der gleich den meisten schwerkranken Tuberkulosepatienten sehr oft über eine Reihe Beschwerden zu klagen hatte, wie Schmerzen in Bauch, Rücken und Extremitäten, Kopfschmerzen, Verstopfung, Diarrhöe, Appetitlosigkeit usw. Diese Beschwerden wurden symptomatisch behandelt.

In Juli einige Besserung, indem die anfangs febrile Temperatur herabging und Pat. zwei Stunden täglich aufsein, sogar eine halbe Stunde draussen sitzen konnte. Nach dem 10. VIII. hatte er jedoch nicht mehr die Kraft aufzusein, sondern lag nun ständig zu Bett.

---

[1] Vortrag im Schwedischen Tuberkulosearztverein. Nov. 1919.

Am 16. VIII. klagte Pat. wieder über Kopfschmerzen und Schmerzen im Rücken, wogegen Kopfschmerzpulver, Salipyrin und Liniment verordnet wurden.

Am 25. VIII. Erbrechen. Pat. erhielt symptomatisch Ewaldsche Tropfen. Der Harn wurde untersucht, die Tagesmenge etwas klein, aber kein Eiweiss. Diazo- und Urobilinogenreaktion nicht sicher positiv. Im übrigen war Pat. sich gleich, klagte wie gewöhnlich sehr über seine Beschwerden; konnte sich im Bett ohne Schwierigkeit bewegen und klagte nicht über Paresen: eine Untersuchung auf solche wurde nicht vorgenommen.

Für den 27. VIII. findet sich dann folgender Journalvermerk: Harnmenge seit ein paar Tagen geringer als früher. Pat. hat heute morgen nicht urinieren können. Bei Katheterisierungsversuch mit halbstarrem Katheter wurde ein starker Widerstand entsprechend der Pars membranacea urethræ angetroffen. Da Sphinkterkrampf vermutet wurde, versuchte man spontanes Urinieren durch Placieren des Pat. über einen Eimer mit warmem Wasser sowie danach durch Reizung mit faradischem Strom hervorzurufen — beide Versuche mit negativem Resultat. Erneute Katheterisierung mit grobem, halbstarren Katheter misslang (unbedeutende Blutung). Wie erwähnt, vermutete man, dass die Blasenbeschwerden durch einen Sphinkterkrampf verursacht wären. Infolgedessen wurde die Wirbelsäule im Hinblick auf möglicherweise vorliegende Spondylitis untersucht, aber keine Zeichen einer solchen gefunden. Da Pat. angab, dass er 1915 eine Urethritis gc. gehabt hatte, konnte die Diagnose Striktur nicht ausgeschlossen werden, und da mittelst der am Orte verfügbaren Hilfsmittel eine künstliche Harnentleerung nicht herbeigeführt werden konnte, so wurde Pat. am 28. VIII. nach dem Krankenhaus Sabbatsberg gesandt. Hier gelang es Pat. nach mehreren missglückten Versuchen, mit grobem, starrem Katheter zu katheterisieren; die missglückten Versuche wurden mit schmäleren Nummern angestellt. Ungeachtet dieses bemerkenswerten Befundes wurde die Diagnose Strictura urethræ gestellt, und Pat., der nun leicht zu katheterisieren ging, aber andauernd nicht spontan urinieren konnte, wurde am 30. VIII. wieder nach Söderby geschickt. Während des Aufenthalts im Krankenhause Sabbatsberg hatte er nicht über Kopfschmerzen oder Schmerzen in den Beinen geklagt und nicht erbrochen, gleichwie man auch nichts Merkwürdiges in seiner Psyche hatte finden können. Am Sonntag d. 31. VIII. war der Zustand unverändert.

Am Montag d. 1. IX. war Pat. bei der Morgenrunde beträchtlich psychisch abgestumpft, antwortete auf Fragen nur unvollständig und verworren, lag und zupfte an der Decke. Diese Veränderung im geistigen Zustande war nach Angabe der Pflegerin im Laufe des Morgens eingetreten; Pat. hatte zuvor am Morgen etwas gegessen, nicht erbrochen. Starke Nackensteifigkeit. Kernig-Lasègue positiv 80° an beiden Beinen. **Babinsky** negativ? Die Patellarreflexe möglicherweise etwas verstärkt, Muskeltonus gesteigert. Puls 100, nicht Druckpuls. Wegen des Dämmerzustandes des Pat. konnte keine sichere Vorstellung von seinem Vermögen, aktiv Arme und Beine zu bewegen, oder von der groben Kraft derselben erhalten werden. Pat. markierte nicht Schmerz bei Druck auf die Wirbelsäule. Kein Gibbus. Er konnte nicht dazu gebracht werden, Aufforderungen zu sitsen, zu stehen usw. nachzukommen (hatte beim Transport nach und von Sabbatsberg nicht auf die Beine stützen können, man hatte dies jedoch als durch den herabgesetzten Allgemeinzustand des Pat. verursacht angesehen). Lumbalpunktion: Anfangsdruck 130—140 mm; 3—4 ccm bernsteingelbe (!), klare Flüssigkeit wurde abgezapft, die nur sehr langsam abtropfte. Enddruck 100 mm. Untersuchung: Nonne-Apelt und Pandy sehr stark +. Keine Zellen in einer Bürkerschen Kammer ($^9/_{10}$ cmm), im Koagulum hauptsächlich Lymphozyten, keine Tuberkelbazillen. Kein Wachstum auf Agar-Agar.

Am Nachmittag war Pat. fast vollständig bewusstlos. In der rechten Gesässgegend handtellergrosser beginnender Dekubitus (hat sonst die ganze Zeit über nicht Dekubitus gehabt).

Am 2. IX. vollständig bewusstlos. Die Nackensteifigkeit verschwunden. Keine Krämpfe. Harn und Fäzes gingen nicht ins Bett. Tod um 11^{15} vorm., ohne dass eine Veränderung im Zustand eingetreten war.

Da die Symptome während der letzten zwei Tage mit grösster Deutlichkeit für eine tuberkulöse Meningitis sprachen, wurde auch die klinische Diagnose hierauf gestellt, und die nun in ganz anderem Lichte erscheinenden Blasenstörungen und die neuralgischen Schmerzen, der auffällige Befund bei der Lumbalpunktion mit niedrigem und rasch sinkendem Druck und schlecht troppfender Flüssigkeit von ungewöhnlich starkem Eiweissgehalt liessen uns einen spinalen Prozess, möglicherweise einen spondylitischen Herd, als Ausgangspunkt der Meningitis vermuten. Diese Vermutungen wurden auch der Hauptsache nach durch die Sektion bestätigt. Es wurde dabei folgender Befund erhoben.

»Keine Deformität der Wirbelsäule. Pia und Arachnoidea an der Konvexität des Gehirns stark ödematös. An der Basis teils an den Stirnlappen, teils an den Schläfenlappen und längs der Fossa Sylvii vereinzelte stecknadelkopfgrosse graugallertige Knötchen. Gehirnsubstanz ohne Besonderheiten.

Rückenmark. Die Dura erwies sich beim Aufsägen der Wirbelbögen als beträchtlich gespannt; entsprechend dem IV.—X. Brustwirbel ist die Dura mittelst eines lockeren, leicht ablösbaren Gewebes an der Vorderwand des Rückenmarkkanals (= Dorsalseite der Wirbelkörper) befestigt. Beim Aufschneiden der Dura zeigt sich der Subduralraum besonders vom oberen Teil des Brustmarks bis einschliesslich der untersten Brustsegmente ausgefüllt von einem glasig gallertigen, stellenweise jedoch stark mit Fibrin vermischten Granulationsgewebe, klar grau an Farbe, welches Gewebe jedoch zuliess, dass die Dura nach dem Aufschneiden ziemlich leicht von demselben gelöst und nach beiden Seiten hin zurückgeschlagen werden konnte. Die Dura innerhalb des Gebiets der unteren Brustsegmente stark verdickt und auf ihrer Innenseite dicht mit graugelben, stecknadelkopfgrossen und kleineren Knötchen, teilweise zu Plaques konfluierend, besetzt. Keine Knötchen auf der Aussenseite der Dura. Das obenerwähnte gallertige Granulationsgewebe, das innerhalb des Gebiets des V.—IX. Thoraxwirbels sehr voluminös war und den Subduralraum ausfüllte, wurde nach oben und nach unten zu dünner, war aber abwärts bis zur Cauda equina und aufwärts bis zum VII. Zervikalsegment einschliesslich hin zu verfolgen; tuberkulöse Knötchen in der Dura konnten bis hinab zu einer Ebene durch den Conus terminalis nachgewiesen werden; die Pia-Arachonidea war dagegen hier unten dünn und glatt. Die Spinalnerven lagen entsprechend der Ausbreitung des Granulationsgewebes in demselben eingebettet und konnten nur mit Schwierigkeit daraus gelöst werden. Querschnitte des Rückenmarks zeigten nichts von Interesse. Mikroskopisch zeigte ein Schnitt, entnommen in der Höhe von Th IX, dass das Granulationsgewebe tuberkulöser Natur war.

Die Vorderwand des Rückenmarkskanals wurde sorgfältig geprüft, und an dem Körper des IX. Brustwirbels nahm man 2 nebeneinander liegende Öffnungen wahr, jede kaum das Ende einer Knopfsonde hindurchlassend; diese drang dann ca. $^1/_2$ cm in den Wirbelkörper ein. Die Wirbelsäule wurde in Platten von der Bauchhöhle her aufgemeisselt, und in den Körpern des VII. und IX. Wirbels fand man herdförmige Defekte in der Knochenspongiosa, ausgefüllt von einer dunkel grauroten, breiigen Masse. Jeder der beiden Defekte war ungefähr erbsengross, der im IX. Wirbel in offener Verbindung mit den obengenannten Öffnungen an der Oberfläche des Wirbelkörpers stehend. Mikroskopische Untersuchung dieser Wirbel zeigte mehrere tuberkulöse Herde.

Im übrigen zeigte die Sektion grosse Veränderungen tuberkulöser Natur an den Lungen entsprechend den klinischen Befunden, käsige Tuberkulose der Bronchialdrüsen, tuberkulöse Knötchen (mikroskopische Diagnose) in den Nieren. Keine Striktur war in der Urethra nachzuweisen. Schliesslich wurden tuberkulöse Darmgeschwüre im Zökum und im Colon ascendens konstatiert.

(Präparate vom RÜCKENMARK sowie auch mikroskopische Präparate wurden demonstriert.)

Epikrise: Was in dem hier relatierten Falle das grösste Interesse darbietet, ist natürlich die Art und Weise, wie die Meningitis des Pat. debütierte, nämlich unter dem dominierenden Bilde einer Harnretention. Die übrigen Symptome der Krankheit wurden verhüllt durch die Ähnlichkeit mit den passageren Symptomen, wie sie oft mit dem Krankheitsbilde eines Phthisikers verknüpft sind: gastrointestinale Symptome verschiedener Art, neuralgiforme »tuberkulotoxische» Schmerzen usw. Dass der Pat. ausserdem dadurch, dass er keine Gelegenheit versäumte, sich über verschiedene Leiden zu beklagen, das Vermögen derselben zu interessieren abgestumpft hatte, wo sie wirklich Interesse beanspruchten, trug ja auch dazu bei, dass die richtige Diagnose später gestellt wurde, als es sonst vielleicht hätte der Fall sein können. Fasst man den Verlauf zusammen, so stellt er sich kurz ungefähr folgendermassen dar. Ein Patient mit Lungentuberkulose bekommt mässige Kopfschmerzen, die tagaus tagein fortdauern, schliesslich auch dann und wann Erbrechen. Plötzlich eines Tages kann er nicht urinieren, und erst nach mehreren fruchtlosen Versuchen gelingt es ihn zu katheterisieren. Einige Tage später stossen Symptome vom Bewusstsein her, meningitische Reizungssymptome, Dekubitus hinzu, worauf nach Verlauf von etwas mehr als 24 Stunden unter Koma der Tod erfolgt. Bei der Sektion findet man dann eine tuberkulöse Meningitis mit hauptsächlich spinaler Ausbreitung, ferner tuberkulöse Herde in zwei Wirbeln sowie in der Niere, somit eine beginnende Miliartuberkulose.

Zu Beginn der Blasenbeschwerden hatte sich der Verdacht sofort auf einen spondylitischen Prozess tuberkulöser Natur gerichtet, wie ja ein solcher zuweilen mit Blasenbeschwerden beginnen kann. Zeichen einer Spondylitis waren aber bei Untersuchung der Wirbelsäule nicht entdeckt worden. Dass die tuberkulösen Herde im VII. und IX. Thoraxwirbel nicht, wie die gewöhnliche tuberkulöse Spondylitis, durch Kompression die Blasenstörungen usw. hat verursachen können, ist klar. Es fragt sich jedoch, ob man annehmen kann, dass sie durch Perforation oder durch Wachstum per continuitatem den Ausgangspunkt der spinalen Meningitis gebildet haben, oder ob diese als eine selbständige metastatische Lokalisation der tuberkulösen Infektion anzusehen ist. Diese letztere Möglichkeit hat freilich das gegen sich, dass sie so äusserst selten ist (s. unten), andererseits aber hätte man sonst feste Adhärenzen, insbesondere Granulationsgewebe, zwischen der Dura und den obenerwähnten (übrigens an Foramina nutritia erinnernden) Öffnungen in dem Wirbelkörper finden müssen, gleichwie auch wenigstens tuberkulöse Knötchen auf der Aussenseite der Dura zu erwarten gewesen wären. Ferner zeigt ja das Vorkommen kleiner Tuberkelherde in den Nieren, dass die Krankheit nach verschiedenen Organen ausserhalb der Wirbel hin metastasiert war, woselbst übrigens die Herde gleichfalls multipel waren.

Dass eine tuberkulöse Meningitis ausser der Prädilektionsstelle an der Basis des Cerebrum auch die spinalen Meningen mitaffiziert, ist nach zahlreichen Autoren sehr gewöhnlich. Dass der spinale Prozess dagegen dominiert, ist, wie erwähnt, selten, doch finden sich solche Fälle von Marie, Delamare, Brissaud beschrieben. Kaufmann beschreibt gleichfalls eine solche Form von tuberkulöser Meningitis, wenn er auch betont, dass sie in den meisten Fällen als sekundär zu einer Wirbeltuberkulose o. dgl. erklärt werden müssen. Chantemesse erwähnt in einer »Etude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte, formes anormales» mehrere Fälle, wo meningeale und cerebrale Symptome bis wenige Tage vor dem Tode fehlten, und wo das erste oder eines der ersten Symptome eben Harnretention war und die Sektion später eine spinale Lokalisation der Meningitis ergab. Hier erwähnt der Autor nichts davon, dass die Meningitis ihren Ursprung in einem spondylitischen Herde gehabt hätte, weshalb man annehmen darf, dass sie in allen Fällen durch »primäre» Metastasierung in den Meningen entstanden ist.

Eine andere Frage pathogenetischer Art ist die, wie die Blasensymptome durch die spinale Meningitis verursacht worden sind. Da weder das spinale Zentrum der Blase im Conus medullaris noch die von dort ausgehenden Nerven in sichtbarem Grade affiziert waren, muss die Retention einer die Bahnen im Seitenstrange treffenden Leitungsstörung zugeschrieben werden, verursacht durch Kompression seitens des tuberkulösen Granulationsgewebes oder möglicherweise durch eine Randmyelitis, ein Übergreifen des tuberkulösen Prozesses auf die weisse Substanz (Finkelnburg, Aschoff). Durch initiale Reizung wäre dann ein Sphinkterkrampf (das Hindernis bei der ersten Sondierung) entstanden, welcher Krampf sich dann gelöst hätte, und eine Parese des Detrusor vesicæ wäre darauf gefolgt.

Dass die Spinalnerven, so in Granulationsgewebe eingebettet, wie sie sich bei der Sektion zeigten, nicht frühe und deutlichere Symptome in Form von Paresen und Anästhesien gegeben haben, erscheint merkwürdig, wenn man das anatomische Präparat des Rückenmarks betrachtet. Indessen dürfen die neuralgischen Schmerzen im Bauche und den Beinen entlang dem Druck dieses Granulationsgewebes zugeschrieben, mithin als Wurzelschmerzen gedeutet werden. Ausserdem ist der Fall nicht hinreichend genau rücksichtlich der peripheren neuritischen Symptome beobachtet worden.

Wenn man die starke Disproportion berücksichtigt, die zwischen der Affektion der Häute des Rückenmarks und der des Grosshirns besteht, so erscheint es sehr erklärlich, dass die cerebralen Symptome, z. B. in Form von gestörtem Bewusstsein, sich erst so spät bekundeten. Dass letzteres bis kurz vor dem Tode ungestört ist, während andere mehr lokalisierte Symptome, wie Aphasie, lokalisierte Krämpfe und Paresen, Symptome von den Kranialnerven her usw., zunächst im Krankheitsbilde dominieren können, kommt zuweilen vor. Chantemesse beschreibt in seiner oben angeführten Arbeit mehrere solche Fälle, gleichwie dort auch nicht Beispiele von mindestens ebenso foudroyantem Verlauf ad exitum, nachdem die cerebralen Symptome schliesslich sich eingestellt haben, fehlen.

Ich bin späterhin in der Lage gewesen in Kronprinzessin Lovisa Krankenheim, Stockholm, noch einen Fall zu beobachten, der mit dem eben beschriebenen grosse Ähnlichkeit darbot, wenngleich die Diagnose hier wegen äusseren Gründen nicht pathologisch-anatomisch bestätigt werden konnte. Die Daten werden hier in aller Kürze mitgeteilt.

B. S., ♀, 8 Jahre alt. Nov. 1920 protrahierte Pneumonie. Nach dem Rtg-Bilde vergrösserte Hilusschatten beiderseits. Ende Dez. auf aber noch mit subfebriler Temp., subjektiv symptomenfrei. Am 5. und 6. Jan. 1921 intensive Bauchschmerzen in die Beine ausstrahlend, steigende Temperatur, Obstipation, keinerlei Urinierungsbeschwerden. — Am 6. Jan. in die kirurgische Abtheilung aufgenommen. Temp. 39° C. Bauch gespanut, metheoristisch, schwer palpiert. Dämpfung über die untere Bauchhälfte (auf direkte Anfrage wird erklärt, die Pat. habe die letzten 24 Stund. mehrmals und zwar ziehmlich reichlich uriniert). Per Rectum: pelvis ausgefüllt. Diagnose: Pneumococcenperitonitis. Sofortige Operation. Dabei zeigte sich der lokale Befund durch eine enorm gefüllte Blase bedingt; Inhalt 1000 cc. Am 7. I. kann nicht spontan urinieren, mit Katheter werden 600 cc. entlehrt. Sensorium abgestumpft, hyperaestetisch. Um 7 Uhr Nachmitt. bietet der Zustand des Pat. das Bild einer akuten Meningitis dar. 8. I. Lumbalpunktion: Initialdruck 100—120 mm. Tropfenweise entlehrten sich 2 cc. klare bernsteingelbe Lumbalflüssigkeit. Nonne-Apelt —, zythologisch beträchtlich vermehrter Zellgehalt (ausschliesslich Lymfocyten, im feinen Koagel keine Tuberkelbazillen, sowie auch keine andere Bazillen. Kein Wachstum auf Agar-Agar und in Bouillon. Der weitere Verlauf wie eine tuberkulöse Meningitis. Exitus am 14. I. Sektion wurde geweigert.

Sur quelques cas illustrant la pression artérielle dans l'état pré-néphritique.

Par

ESKIL KYLIN.

J'ai présenté dans un mémoire précédent[1] le résultat d'examens par lesquels j'ai trouvé que dans la néphrite de la scarlatine, il existe des moments d'augmentation de pression artérielle lesquels précédent l'apparition de l'albumine, de cylindres et de sang dans l'urine. Le docteur Lundberg de l'hôpital épidémique de Stockholm m'a verbalement confirmé la véracité du résultat de mes examens. Lui-même procéda chaque jour à de tels examens depuis l'entrée du malade à l'hôpital et constata, qu'une semaine à peu près avant la néphrite, la pression artérielle commença à augmenter. Cette ascencion laquelle précéda l'arrivée de l'albumine, des cylindres et du sang dans l'urine, monta jusqu'à 15—20 mm Hg.

Il m'a semblé intéressant d'examiner si la pression artérielle présente la même ascension dans l'état pré-néphritique de la néphrite dans l'angine et pour cela je fis les mêmes examens chez des malades atteints d'angine tonsillaire. La pression du sang a été mesurée à l'aide de l'appareil ordinaire de Riva-Rocci. Matin et soir on rechercha l'albumine dans l'urine; aussitôt que l'albumine s'est montrée, le sédiment de l'urine a été examiné. Les malades ont été tout le temps au lit.

---

[1] Quelques études de pression capillaire à l'aide d'un appareil construit à cet effet. Lund 1920.

Cas I. Infirmière. Anna B. 24 ans.

A toujours été généralement bien portante. Elle tomba malade le $^{3}/_{1}$ 1921 d'une angine tonsillaire. (L'épreuve pour la diphtérie négative). Fièvre le $^{3\text{-}4\text{-}5}/_{1}$ — puis afébrile. Rien à remarquer dans les organes internes.

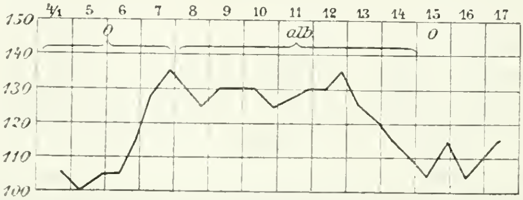


Fig. 1.

Nous voyons que le $^{6}/_{1}$ la pression sanguine commença à monter, de même le $^{7}/_{1}$. Le $^{8}/_{1}$ traces claires d'albumine. Apparurent ensuite des cylindres et des corpuscules rouges. Le $^{13}/_{1}$ la pression sanguine diminue, et le $^{15}/_{1}$ elle est de nouveau normale.

Cas II. Infirmière. Alice E. 24 ans.

Toujours bien portante. Tombe malade le $^{31}/_{2}$ 1920 d'une angine tonsillaire. L'épreuve diphtérique est négative. Fièvre du $^{1}/_{1}$ au $^{2}/_{1}$ 1921. Ensuite afébrile.

Nous voyons sur la courbe II que la pression artérielle monta le $^{3}/_{1}$. Le $^{6}/_{1}$ traces claires d'albumine ainsi que cylindres et corpuscules rouges dans l'urine. Pendant quelques jours la pression monte quelque peu pour redescendre le $^{13}/_{1}$—$^{14}/_{1}$ à l'état normal.

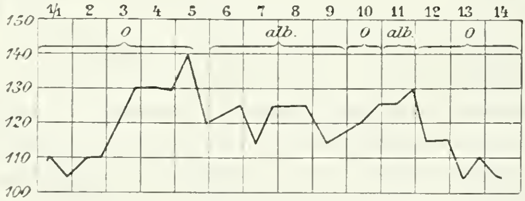


Fig. 2.

Du voit par ces deux cas que la néphrite de l'angine comme celle de la scarlatine est précédée par une augmentation de la pression du sang. Dans ces deux cas elle a été estimée à 30 mm Hg.

Je citerai ici un troisième cas qui présenta à la suite d'une glomerulonéphrite aigüe, un moment où l'urine fût normale, puis la néphrite récidiva avec une angine et fût également précédée d'une augmentation de la pression sanguine.

Cas III. Elsa Amanda J., domestique. 25 ans.

En général bien portante. Le $^{6}/_{12}$ 1920 difficulté d'avaler, mal à la gorge, fièvre. Quelques jours plus tard l'urine est foncée, les mictions répétées. Entra à l'hôpital le $^{9}/_{12}$ 1920. Rien à remarquer dans les organes internes. Albumine dans l'urine. Dans le sédiments cylindres cornés et hyalins; corpuscules blanc et rouges.

Nous voyons la pression du sang sur la courbe III. Tandis qu'elle diminue l'albumine disparaît dans l'urine. Le $^{17}/_{12}$ pas d'albumine. Le $^{18}/_{12}$ la malade eut un coriga et le $^{20}/_{12}$ une angine tonsillaire. La pression artérielle remonte jusqu'au $^{22}/_{12}$ où elle mesure 140. Le $^{23}/_{12}$ réapparaît l'albumine dans l'urine.

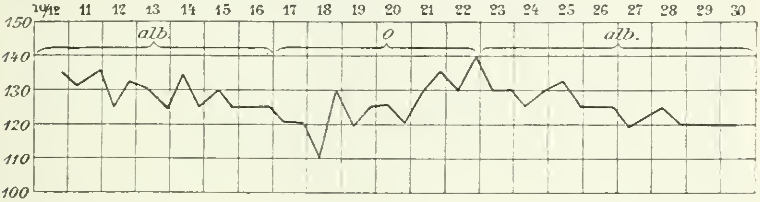


Fig. 3.

Il me semble que j'ai fort peu à ajouter à ces trois cas et qu'ils prouvent amplement ce que j'ai déjà voulu avancer dans un autre mémoire,[1] que les symptômes périphériques précédent ceux du rein dans les glomerulonéphrites aigües. Je ne peux cependant dire si cela signifie une affection des vaisseaux précédant celle du rein dans la glomerulonéphrite diffuse aigüe; ou bien si l'augmentation de la pression artérielle est un signe plus précoce d'affection rénale que les symptômes du rein proprement dits (albumine, cylindres et sang dans l'urine), comme Petrén l'a supposé.[2]

---

[1] Quelques mots sur l'hypertonie et les maladies du rein. Acta medica Scandinavica 1921.

[2] Contribution à la discussion ayant suivi une conférence faite par moi au 9e Congrès du Nord de médecine interne. Copenhague 1919.

From Sabbatsberg Hospital, Stockholm, Sweden.

On the structure of bacteria.

By

HILDING BERGSTRAND.

With two plates.

In several previous works principally devoted to the question of the nature of bacteria, the author[1] encountered many questions concerning the microscopic structure of bacteria. These questions then could only be treated superficially, and the purpose of this paper is to try to penetrate somewhat more deeply into the same subject. Hereby, I shall also have the opportunity to correct some earlier mistakes.

If one stains a pest bacillus, one easily obtains, as is known, a so-called polar-staining, that is to say, the ends of the bacilli stain more strongly than the middle portion. Similar forms may be found among many bacteria, if appropriate dilutions of the staining solutions are used. The French call them »en navette» forms, which is very significant. They are also easily found with the diphtheria bacillus and must not be confused with the polar granular. With this organism one finds, besides, crossbarring, which in German text-books sometimes is called »Zebrastreifung» Both of these phenomena have been considered to be dependent upon plasmolysis. In one of the mentioned previous studies, I held a contrary opinion and at least in some measure searched for another explanation. Both of these questions will be treated first, and then an account will be given of some attempts to find the nucleus of bacteria, attempts which to a certain extent, have given unsuccessful results in regard to the original purpose, but on the other hand. have led to the discovery of at least one structure, as far as I know, not found before within the cells of the lower fungi.

---

[1] Bergstrand: Über den Klebs-Löfflerschen Bazillus. Acta-Otolaryngologica, Vol. I, 1918.

In the experiments made, I have hypothesized that bacteria are much more closely related to the true fungi than has been believed before, in fact, are nothing other than Fungi imperfecti, and that their cells, therefore, should exhibit the same peculiarities as these fungi. a conception which was formerly strongly maintained by A. Meyer.[1] Before we go further, it is proper that we observe closely how such a cell is constructed.

If one stains a yeast, for instance ordinary pressed yeast or a Oidium albicans with dilute methylene blue in a hanging drop, one finds that the protoplasm stains first light blue, while the cell-vacuoles, best observed in the yeasts, take almost no color at all. While in this manner, the vacuole-liquid shows less affinity to the coloring matter than the protoplasma, the strongly-refractive granules, which are found in the vacuoles, quickly assume a strong blue color. The staining process requires quite a long time, if the cells have not previously been killed in some way. If one wishes to save time, Quensel's[1] cadmium-methylene blue solution may be used, which stains much more quickly, and as far as I can judge, without the least change of the structure of the cell.

The just-mentioned bodies, which should not be confused with fat-droplets present in the cell, occur constantly in the cells of the lower fungi, and lie, as we believe, always in a vacuole. Often numerous similar bodies lie in one and the same vacuole, where they exhibit a whirling movement, which in German literature has given them the name »Tanzkörper». The French, according to Babes, call them »corpuscules métachromatiques», because when stained with polychrome methylene blue, they are colored red. These bodies, meanwhile, after the investigations of A. Meyer, have received a third name, that is, volutin granules. Meyer found such granules also among the bacteria, and especially with Spirillus volutans, hence the name volutin granules.

---

[1] A. Meyer: Die Zelle der Bakterien. Jena 1912.

[1] Quensel: Untersnchungen über die Morphologie der Harnsediments n. s. w. Nord. Med. Arkiv. 1918.

According to his pupil GRIMME,[1] the polar granules of diphtheria bacilli are similar volutin granules. MEYER considers the volutin to be a single chemical substance, distinguishable by certain characteristic reactions. That the volutin granules are identical with »Tanzkörper» of the yeasts, I have not found directly asserted by MEYER, but this is indicated throughout his entire exposition. ZETTNOW declares this to be a self-evident fact.[2] It is noteworthy also, that BABES' expression »corpuscules métachromatiques» originally referred to the bacteria.

Which of the three above-mentioned names one uses is not only a question of taste. If MEYER's explanation is accepted, one must consider that the granules are composed, for the most part at least, of a single chemical substance, while the expression »Tanzkörper» can be regarded as alluding to a morphological unity. For my part, I have come to doubt strongly the correctness of MEYER's conception. Even in unstained preparations may be observed a definite difference in color and brightness, for example, between the granules of a yeast,[3] a Oidium albicans and a diphtheria bacillus. The granules of the Oidium are more yellow and more shiny than in the yeast. Perhaps this depends upon a mixture with fat. Also with respect to affinity to methylene-blue, the »Tanzkörper» of the mentioned micro-organisms show marked differences. In the Oidium albicans they are much more difficult to stain than in the other two. With the use of dilute methylene-blue solution, one may never obtain such a strong contrast between protoplasme, vacuole and volutin granule in a Oidium as in a yeast, because the protoplasma in the former is already highly-colored, while the granules begin to absorb the stain, which finally gives them the deepest blue color.

Furthermore, I have not been able to produce all of the reactions which MEYER maintains are characteristic for the volutin. One, probably the most important, of the properties of the volutin is its easy solubility in hot water. In my control experiments, I proceeded in this way: I poured off the condensed water from the fungi growing on the solid substrate and then suspended some of the culture in the water which then was boiled 2—3 minutes. Meyer's account is correct as far as the yeasts and the Oidium albicans are concerned, but with the diphtheria bacilli numerous granules remained after heating, visible in the unstained preparation and easily stained with methylene blue. This phenomenon can be interpreted in different ways, and I shall return to the same subject later, therefore, but in the meantime, we have to be on the watch for the assertions that the mentioned granules are identical chemically. On the other hand, the granules occur morphologically in similar ways with Penicillium, Mucor mucedo, Oidium albicans, and Corynebacterium diphtheriæ, in that they lie in a vacuole in which they execute lively motions, at least as long as the cell is alive. »Tanzkörper» seems to me, therefore, to have the better significance.

---

[1] GRIMME: Die Wichtigsten Methoden der Bakterienfärbung u. s. w. Zentralbl. f. Bakt. I, Bd 32, 1902.

[2] ZETTNOW: Kerne und Reservestaffe bei Hefen und Verwandten Arten. Zeitsschrift f. Hygiene u. Tnf. krankheiten, Bd 90, 1920.

[3] In all of the experiments with yeasts mentioned in the following, ordinary pressed yeast has been used as material.

That »Tanzkörper» are to be found in the diphtheria bacillus one may say is both known and unknown. Meyer's pupil Grimme considers as has been mentioned, that he has shown that the so-called polar-granules in the above-named organism are volutin granules, and consequently identical with the granules in the yeasts and the Oidium albicans, if one draws out the conclusion. On the other hand, it seems not to have been observed, as far as I can find, that these granules which are easily stained with methylene blue, lie within a frequent also even very large vacuole, in which they show active motility. Here it must be emphasized that Ernst[1] has already observed motile granules, perhaps not in the vacuole, but yet within the bacterial body with certain bacteria, and that A. Meyer has given a long and exhaustive account about cytoplasm-vacuoles with the bacteria, which have been demonstrated and set forth by several investigators. He speaks in one place even about volutin-vacuoles, but the seems to mean something entirely different from the structures written about here. If one observes a hanging-drop preparation of diphtheria bacilli, having large vacuoles enclosing shining motile granules, one does not hesitate a moment in identifying them with the »Tanzkörper» of the yeasts. (Plate I, 12, 13.) I have also observed similar granules. which are easily stained with methylene blue, with Bacterium typhi and Staphylococcus pyogenes aureus. Even here these »corpuscules métachromatiques», to agree with Babes, should be enclosed in vacuoles, though the demonstration is difficult. Where Bacterium typhi is concerned, in general, I have not met any vacuole, but the granules have lain bare. If the bacteria have formed a long thread, which, as is known, often occurs, true vacuoles enclosing a dancing body may sometimes be observed. In staphylococci, on the contrary, I have never chanced to see a vacuole. Even the volutin granules themselves are difficult to bring forth here but by use of dilute methylene blue or QUENSEL's cadmium-methylene blue, it is possible especially if the cultures are somewhat old. It is still easier to obtain results by using thionin. (Plate I, 11.) A dilute solution of this stain has given me most extraordinary results, which will be demonstrated in the following. It is for the reason that the »metachromatic granules» are so difficult to bring forth in many bacteria, especially the ordinary pathogens, which has made it possible to use the so-called polar granule staining for diagnostic purposes. Are, then, the polar granules in diphtheria bacilli identical with these »dancing granules» or »metachromatic bodies» if one wishes to call them that? Certainly that is the case. One may be convinced of this by staining slightly dried smear preparations without fixation in the flame, or by using ZETTNOW's moist fixation method, which I shall describe more closely below. Thereby, at least in some specimens, it may be observed that the polar granules still lie in a vacuole. In this study, I have placed great weight, for that is not at all a priori obvious, that the so-called polar granules and these »dancing granules» are identical, and it is necessary to be careful not to run the risk of confusing matters which are not related, when comparing structures observed in hanging drops and dried smear preparations. That which is seen in hanging drops is often entirely changed in the dried preparation. The last-mentioned method of preparation is utterly imperfect, and is responsible for the surprisingly great mistakes concerning the morphology of bacteria, which are at present held as almost indisputable facts.

---

[1] Ernst: Ueber den Ban der Bakterien. Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd VIII, 1902.

The author observed the granules of the bacteria several years ago. I believed then in the truth of the oldest conception that the polar granules were real nuclei. I was led to this, as were many others, for example ERNST, MIGULA, NAKANISHI, ELLIS, DOBBEL and others, by the appearance of the granules in HEIDENHAIN stained preparations. I must correct this now.

We have now found something definite to hold to, concerning the explanation of our question. In the body of the bacterium can occur a vacuole which takes the stain more poorly than the rest of the protoplasma, and which, therefore, if it is placed in the middle of the cell, seems to be able to give origin to a polar staining, and if it concerns a thread-forming micro-organism, there is possibly a multiple occurrence, like a barring. Does something comparable occur among the higher fungi? This is certainly the case. If an Oidium is cultured on LÖFFLER's serum, it assumes an elongated, bacillus-like form, instead of the more usual form resembling the yeast. Among these »bacilli» it is easy to find specimens in which the vacuole fills up the center of the cell, and where a polar staining is obtained with methylene blue. Here one may observe the whole of the staining process, and see the dancing bodies. A confounding with a plasmolytic phenomenon, therefore, is not possible here. It is as easy to show that the vacuoles in a thread-forming micro-organism can give rise to a barring. One finds then that the vacuoles can lie in a row in the hypha with a band of protoplasma between them. In unstained preparations, the vacuoles in such a hypha have the appearance of a string of pearls.

I observed the structures resembling the string of pearls several times in glucose bouillon cultures of pressed yeast. Some of the fungi had here developed non-septate hyphæ, which could be traced back to the mother-cell. It is to be noticed here that this was not a question of a single-cell culture, and that no special precautions were taken to control whether it was actually a question of a pure culture. One has the obligation, therefore, to consider that perhaps a contamination occurred here, especially as no similar observation, as far as I can find, has been made before on this micro-organism which otherwise has been studied to a great extent. The mother cells, however, looked exactly like the rest of the yeast cells and it may be considered that such a changing in form as mentioned above is not at all uncommon among several other Saccharomycetes.

Meanwhile, one may think of other possibilities concerning the explanation of the barring of the diphtheria bacillus and »en navette» forms. As I have before pointed out, the diphtheria bacillus in general is not a rod-shaped micro-organism; by observing the latter in a hanging drop, one becomes very much surprised that the greater portion of the medical world has learned, and continues to learn, that such is the case. This can be explained, partly at least, by the unsuitable method of preparation which is generally used. The diphtheria bacillus, as it appears in unfixed preparations, is composed of two or more cells as often as one. The elongated forms are composed almost always of several cells. (See Plate I, 12, 13.) I refer for the rest to my previous work. Now it is perhaps possible that this septation of the diphtheria bacillus can furnish the explanation for the barring. We shall see herewith how it happens.

If diphtheria bacilli are stained in hanging drop for the proper length of time with suitably diluted thionin solution, it is found that in the elongated micro-organisms, the boundary cell-wall, which seems to be common to all the cells, takes a red color while the cross-cell-walls, which show clearly in the unstained preparations, have disappeared. At the same time, the protoplasm has assumed a barred design, where intensely stained and practically unstained crossbars alternate. One questions then if some of these bars correspond to the cross-walls, for these of course could not disappear. At first, one doubts if the explanation of this can ever be found, for none of the bars are as slender as the cross-walls in the unstained preparations. The similarity however between the septation in the unstained preparations and barring in the stained, is so great that it is difficult to release oneself from the belief that there is a connection between them. How, then, should a partition-wall be stained? As far as can be judged, it should take the stain quite strongly, for so does the cell-wall, not only with the diphtheria bacillus but also with other bacteria, if the above-mentioned dilute thionin solution is used. The strongly-stained bands are meantime always so wide that they can not possibly correspond to the cross-walls. Among the unstained bands may be found some which are quite slender, but cross-walls can not, as mentioned, be supposed to be unstained. Here lies a contradiction, which, however, derives its explanation if, in the preparations, specimens are found where the cells are separating from each other, but yet have not gone so far that separation is accomplished. It may then be observed that between the cells occurs a substance which holds them together, and which stains very faintly. If one guesses what sort of a substance this is, it lies nearest at hand to think of mucor. This stuff staining very poorly with most stains is often found in close connection to the cell-walls of the bacteria. The abundant occurrence of this material is brought out among some bacteria by the use of gentian violet as a stain.[1]

If such specimens are found, one has no trouble in convincing himself that at least some of the unstained bars *can* be composed of such spaces between the cells, which the microphotograph 13, Plate II, should demonstate sufficiently. This photograph shows three diphtheria bacilli, two of which lie vertically in a line and yet are connected, while the third lies horizontally and has just barely separated itself from the connection with the other two. Between the two uppermost may be seen a light unstained cross-bar. In india-ink preparations, this appearance is brought out still more clearly. The india-ink has the power, to a certain degree, to penetrate into the mass between the cells. For that reason, in such preparations, the boundary lines between the cells may be seen beautifully, appearing in the form of dark bands. On the mentioned microphotograph, however, can also be seen that the cross-barring is due not only to these septa between the cells. Hence we have to go further on and consider a third phenomenon, the plasmolysis. Herewith we have drawn forth two possibilities toward the explanation and may now pass over to the question of plasmolysis.

The first one who referred to plasmolysis as an interpretation of some phenomena concerning the structure of bacteria was A. FISCHER.[2] According to his studies, the polar-staining forms can originate for the reason that the protoplasm shrinks to the ends of the bacteria, if the cells are placed in a medium of stronger osmotic pressure, on account of the loss of water which then occurs. Similar conditions occur when the bacteria in drops of liquid are dried on the slides. These results are confirmed from many places. Consequently, we have a third certain possibility to explain the origin of »en navette» forms and barring with some bacteria. This does not apply to all bacteria, for FISCHER himself maintains that the Gram-positive bacteria are not capable of being plasmolyzed. The diphtheria bacillus belongs to this group. Consequently, one should be able to ignore plasmolysis completely here. Of course such a report can not be depended upon too much. With the diphtheria bacillus however, »en navette» forms and cross-barring appear under circumstances which completely exclude the possibility of a plasmolysis. These forms may be seen almost instantly after the addition of only a minimal quantity of stain to the hanging drop. The stain itself can not, to any noteworthy degree, change the osmotic pressure, and this does not occur, either, if the bacterial substrate itself is used as a hanging drop, and when working with such large quantities that evaporation is not rapid enough to be of consequence. When I speak of a hanging drop, I shall say in advance that I include moist preparations in general, only it is so arranged that evaporation does not occur immediately. For the sake of convenience, I have been satisfied to suspend the bacteria in a drop of stain on the object-glass, and place a cover-glass on the drop. In order to prevent evaporation, paraffin may be liquefied as a rim around the cover-glass. It is clear, however, that when it concerns such a subject as the decision whether or not plasmolysis exists, this method should not be used, at least not alone, as evaporation occurs more easily than in a true hanging drop. As a matter of fact the plasmolysis can not as we have seen give the explanation to the question under consideration where the diphtheria bacillus is concerned. However, all possibilities are not exhausted, a fourth remains.

---

[1] BERGSTRAND: Über Corynebacterien u. s. w. Acta Medica Scand. 1920. Tafl. IV, fig. 8.

[2] FISCHER: Vorlesungen über Bakterien. Jena 1897.

If a diphtheria bacillus culture, which is 4—5 days old is observed, it is found even without staining that the protoplasma no longer entirely fills the cell, but seems to be assembled in irregularly formed clumps, between which places may be seen which appear as empty spaces. The same impression is obtained after staining as the empty spaces are not stained at all, or only very slightly. The whole resembles the illustrations by which Fischer demonstrates the plasmolysis in thread-forming bacilli. That here it is not a question of plasmolysis is certain because the above-mentioned phenomenon can be found in the absolutely fresh and unstained drops of the culture. Similar observations may be made on numerous bacteria, and besides on the higher fungi, for example Penicillium and Mucor. If it is a question of long slender threads, the stained and unstained portions easily acquire quite a regular arrangement, so that beautiful barring appears, which may be observed even in the unstained preparation. The older the cultures become, the smaller the protoplasm clumps and the larger the empty spaces become, all enclosed by the cell-membrane like a shell. One may also see this burst. Clearly, here it is a question of a phenomenon of old age. The »empty» spaces are of course filled with liquid, and could, therefore, be called vacuoles, yet it is important to differentiate them from the above-mentioned vacuoles, which are rounded, regular in form, and occur even in the very youngest cell and contain »Tanzkörper».

These protoplasm structures have been observed with the genus Actinomyces, particularly by BOSTRÖM, who has regarded them to be destined to propagate the cell, and has given them the name fragmentation spores. As already has been mentioned, the appearance of such forms constitutes a certain proof that one has before him an aging or an old culture. With regard to what is known from higher fungi, where even a drop of protoplasm trickling out from a break in the cell-wall, seems to be able to give origin to a new individual, it does not seem incredible that these protoplasm clumps also, released through the bursting of the cell-wall, should be able to propagate the culture. BOSTRÖM's name fragmentation spores should consequently be justified. The fact is that cultures, where every micro-organism has the above-described appearance, are not necessarily dead, for by inoculation they can give origin to innumerable new colonies.

Of all of the enumerated possibilities for the explanation of the above-mentioned peculiarities in the structure of bacteria, this fourth and last is certainly the most important. Doubtless this phenomenon due to age has often been confused with plasmolytic changes. This is not to be wondered at, because from both arise structures which resemble each other very much. They must be held separate, because an irregular concentration of the protoplasm developing in the cultures is something different than a contraction of the protoplasm due to placing the cells in a medium of new osmotic pressure. The explanation to the mentioned structures is, consequently, not one only. That which in the individual case is the reason must especially be studied. I have particularly studied the diphtheria bacillus, and with this, it is the septation and the fragmentation due to old age of the protoplasm, which plays the most important part. That which means most depends upon the age of the culture. In young cultures the septation is almost alone the cause. The vacuoles with the dancing bodies plays a less important part, because the vacuole-fluid quickly assumes quite a strong color. The least part is played by the plasmolysis, if it actually has occurred here.

The above-mentioned structural conditions perhaps have less significance, but it seems, however, that they have to be explained, if one wishes to study the nature of bacteria, a question which in many places is beginning to gain increasing interest, because one hopes, possibly, to find here aid in explaining certain previously incomprehensible epidemiological facts. One should give similar trifling practical interest to the question of the nuclei of bacteria. From a theoretical point of view this problem is, however, of great interest.

As is known, the cell nuclei are very difficult to demonstrate, when one comes so low down in the vegetable kingdom as to the fungi. In a Mucor for instance it is not readily seen, and with the yeasts it delayed a long time, before the appearance of the nucleus was with certainty established there. By searching through special literature for technical descriptions of how yeast nuclei can be demonstrated, numerous methods may be found, but very few according to my experience, give satisfactory results. By satisfactory results, I mean that one should have at least some definite guarantees, that what is seen, really is the nucleus, and here are found many sources of error. It is to be remembered that no specific nucleus-stain is known, and that the usual nucleus-stains with the yeasts color not only the volutin but also the contracted vacuoles. The ideal would be, therefore, a method of preparation by which one could differentiate these elements from each other simultaneously. First and foremost, all methods in which the fixation takes place by drying should be rejected. In general, it is recommended that one should fix with certain mixtures of picric acid, glacial acetic acid and osmic acid. Especially the latter material plays an important part as a fixative. The fixed fungi are dried then on the slide in the usual way, or are embedded and sectioned with a microtome. The staining is done principally with HEIDENHAIN's iron-alum-hæmatoxylin. By testing many methods from the above-mentioned group, I never advanced further than to stain the nuclei in Penicillium and Mucor, while attempts with yeasts and Oidium were regularly unsuccessful. For the production of the nuclei in Penicillium and Mucor, it was not necessary to use HEIDENHAIN, but as good results were obtained with EHRLICH's acid-hæmatoxylin, and what was still better, only by the use of the above-mentioned thionin solution. By this method, was gained the advantage that all drying on the object-glass became unnecessary, because the micro-organisms could be directly observed suspended in the solution. On account of the negative results, at first I gave up the hope of staining the nucleus of the yeast, which, however, has been successful for a large number of investigators. Later, I had access to Zettnow's last work on this subject. In this, he accounts for a method of moist fixation of the fungi on the slide. He suspends them in a thin albumen solution, of which he places a drop on the glass, which then may be treated with liquid after liquid, and washed, without the fungi disappearing in such large numbers that they can not be found again on the completion of the staining procedure. Zettnow simplifies the fixation also, as this takes place by formalin. By this method, no difficulties are offered in bringing forth the nuclei with Heidenhain's iron-alum-hæmatoxylin. It appeared now that the experience with Penicillium became useful, because the staining succeeded as well, even better, simply with thionin. In the following, it will be mentioned how the method could be further simplified.

After the foregoing preparatory investigations, it seemed that it was due time to attempt to bring forth the nucleus of the diphtheria bacillus. It seemed perfectly clear to me that this was to be done by staining. Henneberg[1] has shown that the nuclei of the yeasts can be made visible in the unstained preparation by the use of 0.5 % acetic acid, but it seemed inconceivable that such a small body, as the nucleus of the diphtheria bacillus must be, could be pointed out in this way. It is even quite difficult to observe the nucleus of the yeast by this method of preparation. The first attempts were hindered by the polar granules, which could not be differentiated from the eventual nuclei. I attempted, then, to remove these by heating. According to Meyer, the volutin should then disappear. For the sake of control, it was tested first on the yeasts, and here, as has been mentioned, it succeeded very well. The volutin disappeared and the nucleus was fixed, which, according to Meyer, should result by this treatment, and what was better, it stained entraordinarily beautifully simply by the use of the thionin solution. (Plate I, 21 and Plate II, fig. 2.) Even without the preceding heating, thus in the native preparation itself, the nucleus sometimes appears quite well-stained. Hereby was found at least a particularly simple method to bring forth the nucleus of the yeast. The whole procedure requires only a few minutes, and the fungi do not need to be dried on the slides.

---

[1] Henneberg: Centralbl. f. Bact. Abt. II, Bd 44.

When the method was tested with the diphtheria bacillus, it appeared that the polar granules did not in the least disappear entirely by the heating. At least similar granules were found in the heated bacilli. Now it may be supposed that the polar granules really had disappeared, and that the granules which were observed in the last-mentioned preparation actually were nuclei. One may easily be misled to such a supposition. If 24 hour cultures are worked with, at least in the strain which I used, there occur in general only one larger volutin granule and some smaller. By heating, the vacuole and the smaller granules disappear, while the larger remains. By staining, structures are then found, which are misleadingly like those seen in the yeasts treated in the same manner, as the microphotograph should demonstrate. If stained with HEIDENHAIN's hæmatoxylin, the structure becomes still more suggestive, at least for one who is accustomed to see cells from human tissues. This, much more than granules, often shows forms which resemble those which occur during the division of the nucleus of the yeast. Similar structures may be found reproduced in my previously mentioned work. The granules which remain after heating, according to my opinion, are not nuclei. I have come to this conception by comparing strains which are rich in polar granules with those which are poor in polar granules. As is known, the number of polar granules vary greatly with different strains and with the same strain under different cultural conditions. As a rule, however, one may say that the younger the culture is, the less granular are the bacilli. In some of the strains used, for instance strain RHODIN from the Swedish State Bacteriological Laboratory, no granules appear in 4—5 hour old cultures on egg-agar. These first appear later in increasing numbers It appeared that the number of granules in the heated bacilli were parallel to the number of similar bodies in the unheated. In the cultures where no »polar granules» were present, no »nuclei» were found after the heating. Thereby, it is as good as established that these »nuclei» which are portrayed in the microphotograph are not nuclei. They are instead »polar granules» or if one so wishes, »Tanzkörper» or volutin granules, which in the diphtheria bacillus contrary to the yeasts, are not soluble in hot water.

Many additional experiments to bring forth the nucleus in the same way as with the yeasts were made, but all resulted negatively, wherefore I completely refrain from accounting for the same. On the other hand, it ought to be proper to examine critically some reports from other investigators, who consider that they have seen the nucleus of bacteria, principally A. MEYER. In his work. MEYER exercised a necessary criticism of all earlier works on this subject, and exposed that none can claim with certainty to have seen the nuclei of bacteria. This criticism is so well accomplished and seems so authorized that I am content to refer, as far as earlier authors are concerned, to MEYER's above-mentioned account only. MEYER himself regards, as has been said, that he has shown the nucleus at least in some bacteria. Of all of MEYER's reactions the different behavior of the bodies to heat should be considered as the most important mark of differentiation between the volutin granules and the nuclei. As we have seen by the above, this reaction is not infallible. MEYER further declares that, if a loopful of the culture is mixed with a drop of formalin and then a few drops of fuchsin solution are added. the nucleus will be stained more strongly than the cytoplasm and the volutin granules, which on the other hand, appear when 1 % sulphuric acid is added, whereupon in its turn, the cytoplasm and nucleus are decolorized. To judge by MEYER's account, he seems hardly with certainty to have shown such nuclei except in the spores of spore-bearing rods. while his pupils ELLIS[1] and MENCL[2] found them with Micrococcus and Sarcina. With the diphtheria bacillus, I have tested MEYER's formalin-fuchsin method, but with negative results. Neither with regard to the absorption of the stain nor its disappearance upon the addition of sulphuric acid. have I been able to find a difference between the granules. With Micrococcus pyogenes, I have easily found with thionin and QUENSEL's cadmium-methylene-blue absolutely similar structures as ELLIS, which appears by a comparison between the structures. (Plate I, 11.) But why should these be designated as nuclei when the abovementioned reaction with heating shows itself not to be valide?

Herewith, I have finished the account of my investigations of the nucleus of the bacteria, and it remains only to say a few words about a structure which was met incidentally, and at least according to what I can find, has not been described before. Here I must be somewhat reserved, as the botanical literature is considerably difficult for a physician to survey.

---

[1] ELLIS: Beitrag zur Kenntniss der Coccaceen und Spirillaceen. Zentralbl. f. Bakt. Abt. Bd 33.

[2] MENCL: Nachträge zu den Kernstrukturen und Kernäquivalenten bei Bakterien. Arch. f. Protistenkunde, 1911.

If a bit of a young growing yeast culture is mixed with a drop of dilute thionin solution on a slide, and then a cover-glass is placed on the drop, and is examined under the microscope under sufficiently strong magnification, it is found that after a certain interval, a round, red-stained disc appears in the wall of many of the cells. This structure is stained very quickly and in some specimens it may be brought out clearly and sharply, while all of the remaining elements in the cell are entirely colorless. This condition exists, however, only for a short time, for gradually the whole cell, and especially the dancing bodies, begin to absorb the stain. In order to avoid this, which is of great importance for example with microphotographing, the stain may be precipitated by the addition of small quantities of chromic acid, picric acid or osmic acid. The slight quantity of stain precipitate which occurs here causes only an insignificant disturbance. By means of this procedure one gains the advantage that the stain in the cell disappears to some degree, while this does not happen to the above-mentioned disc. However, such a differentiation occurs only if the cell protoplasm becomes very lightly stained. Adding acid from the side of the cover-glass generally offered certain difficulties, wherefore I usually proceeded by allowing the stain to act for a while, then it was precipitated, after which the cover-glass was placed on. Of course, several preparations must be made before a successful one is obtained, but this by no means can be avoided, because in general, no two cultures behave alike in regard to their requirements on the concentration of the stain. The color of the disc varied between red and blue, according to the kind of acid used. For one who only tries to ascertain the occurrence of the disc, the precipitation of the stain is of course unnecessary, and it concerns only the finding of the appropriate dilution of the solution. As standard solution, I used a 1 % solution, of which one or two loopfuls are taken, after which the same number of loopfuls of distilled water are added. Larger drops give more stain precipitate, but of course also the advantage of hindered evaporation.

The above-mentioned structures may be searched for in vain in the cultures which have attained such an age that they no longer grow. In somewhat younger cultures, the discs are found in individual specimens; but above all in real young, rapidly-growing cultures they are found in large numbers, in almost every cell, even. This indicated that they have something to-do with the propagation and one becomes more convinced of this when their position in the cell is studied closely. Wherever a budding cell is met, it is perceived that the bud lies within the red-stained space. This space is designated above as disc-shaped. As may be judged, this expression is not fully adequate. Part of the cell-wall is seen to be sharply red-stained, and in connection to this dark red line extends a light red part in the cell, with a curved boundary-line against the unstained protoplasm. (Plate I, 1, 3, 4 etc. Plate II, 12.) This light red space may be of different sizes in magnitude, but is always bounded by a curved line, allthough it may be of different curvature. Such a structure can not be explained in any other way than that this is a question of a stained section of the wall, an umbrella-like structure, consequently, which is seen in optical cross-section. One may be absolutely convinced that this is actually the condition, if one has the opportunity to observe the structure in a cell, which is motile in liquid.

Concerning the behavior of the red-stained disc to the new cell, this may be somewhat different. The bud can perforate the disc (Plate I, 4) and thereby draw with it a part of the same so that it appears like a red-stained neck on the boundary between the cells (Plate I, 7 and Plate II, 7.) But it can also, as is illustrated by several of the microphotographs, (Plate II, 1, 6, 7, 8, 9) lift up the disc as a cap, and take it entirely with it (Plate I, 5, 6.). Concerning the position of the structure, it is somewhat different. In the yeasts, it lies either in the pole, or about in the middle between the pole and the equator, but very seldom on the equator. (Plate I, 1, 3 and Plate II, 1, 7, 10.) The same is the behavior with Oidium albicans. Here the cells become long, lie in a row and form hyphæ; under such circumstances the disc lies in the point of the hypha, as microphotograph 7, Plate II shows. Apparently by means of the position of the disc, one may determine the point in the cell where the growth will take place. This is beautifully demonstrated by microphotograph 10, Plate II, where eight yeast cells may be seen lying in pairs, parallel to each other, instantly budding only one in direction.

The interest with the above-mentioned structure is that it seems to occur in vastly different divisions of the fungus kingdom.

It is easiest to set forth with the »Blastomycetes», but I have also observed it with Penicillium (Plate I, 14, 17) and Mucor, and what is more important also with the diphtheria bacillus (Plate I, 15, 16, and Plate II, 4, 15, 17). With the latter micro-organism, it is of course difficult to represent, largely for the reason that here it is a question of very small dimensions. Besides, here there are several sources of error to take into consideration. First, the poles of the cell can stain differentially, as we discussed above, and the protoplasm can be bounded by a curred line, depending on that it is confined within the center by a rounded vacuole; and secondly, the polar granules many times can lie close to the cell-membrane and give origin to confounding. If repeated investigations are made with varying concentrations of stain, one can, however, obtain clear and convincing structures which can even be photographed. The photographing likewise offers of course difficulties, partly depending upon that, in order that the stain precipitate will not become a disturbing factor, only small quantities of liquid can be used, which is the cause that drying occurs easily, with accompanying ripples in the liquid and disappearance of the micro-organisms.

What the above-mentioned structures signify is, of course, not easy to interpret, but certain conditions seem to me to declare that they have something to do with the nucleus. According to the concordant accounts of several investigators, the yeasts lack a distinct nucleus, during the time the cell is working with growth and budding. The nuclear substance is considered to be distributed in the protoplasm. ZETTNOW declares, meanwhile, that he has seen thread-formed structures close to the cell-wall, consequently on the surface of the protoplasm, which he regards are composed of, or at least contain, nuclear substance. He calls them »mitochondrier», thereby using a name which JANSSENS and GUILLERMOND previously used for certain of the described structures. It is not my intention to enter into this literature with its confusion of names and jugdments, but I simply wish to bring out that in many places structures have been found which certainly could not be called nuclei, but which, however, are placed in a certain connection with these. It is of interest that with the above-mentioned thionin staining method in somewhat older cultures where the budding has begun to cease, I found in the cells a structure which can be suspected to bear relation to the nucleus, and which at the same time, stays in intimate connection with the cell-wall. The structure appears under the microscope as a umbrellalike sharply-stained body always lying close to the cell-wall and seems to be connected with this; the cell-wall itself in meanwhile unstained. If the body is examined more closely in different planes, it is found that it is composed of an umbrellalike structure exactly like that before described, but with the difference that it is more compact, smaller in dimensions and lies entirely within the cell-membrane. (Plate I, 2 and Plate II, 1 and 5). The intensity of the staining of the body makes it very easy to photograph, and its position and appearance should be clearly brought out by the reproduced prints (Plate II, 1 and 5). I believed that I found somewhat of an analogy to this structure in HENNEBERG's account of the nucleus of the yeast. He declares that under certain circumstances it shows itself to be composed of a lighter portion nuclear-body and a darker part nuclear-head, which retains the stain a long time with HEIDENHAIN's hæmatoxylin staining. The latter portion lies over the former in the shape of a cap or umbrella HENNEBERG's figures resemble very much the structure which I found, only with the difference that his cap lies within the protoplasm and not by the wall. Some of KOHL's[1] and ZETTNOW's microphotographs likewise exhibit quite a marked resemblance to mine. Whether this structure described here actually is the nucleus, I dare not decide. However, it seems so to me. Principally in older cultures the fully-developed nucleus, having a membrane, may be found (Plate I, 21 and Plate II, 2).

If all that has been said is assembled, one easily comes to the conclusion that the above-described disc-shaped structure in the cell-wall, which in some places I named »budding-disc», possibly is an expression for a saturation of the cell-wall with nuclear substance on the place where the new cell will bud out. The umbrellalike body in the somewhat older cultures should then be an expression for the assembling of the nuclear substance in a distinct nucleus. Of course, such a theory is difficult to bring into agreement with the observations which have been made by several investigators, concerning nuclear-division and nuclear substance trespassing into the bud. Of what value these lastmentioned observations are, I can not determine. They stand in dispute against the above-mentioned accounts of the condition of the nucleus in the working cell. I have never observed such structures myself. It is possible besides that the above-mentioned buddingdisc has been observed by some investigators, but has been confused with the nucleus. (Compare Plate II, 12.) Such a confounding is easily made. To try to bring all these various accounts and observations in concord with each other is clearly reserved for future investigations.

---

[1] KOHL: Die Hefepilze. Leipzig 1908.

Summary.

1. »Polar staining» (»en navette» forms) and cross-barring (»Zebrastreifung») with the bacteria can depend upon several causes.
    - a. A vacuole homologous with the vacuole of the yeast and containing dancing bodies can occupy the whole cross-section of the cell, and on account of its slightly staining give origin to the above-mentioned picture.
    - b. The bacteria can be composed of a row of cells, where the space between the cells is filled with difficultly-staining mucus. The cells, as often is the case with diphtheria bacilli, can be very short.
    - c. The protoplasm can, when the cell ages, become concentrated into clumps, separated by spaces filled with a liquid, which can be stained only slightly. These »vacuoles», which must not be confused with those mentioned under (a), can be so arranged that a regular barring appears. (Boström's fragmentation spores may be explained in this way. It is not unthinkable that these clumps, released from the cell through the broken wall, can grow out to a new individual.)
    - d. Plasmolysis may be the cause.
2. With the diphtheria bacillus, (b) and (c) play the principal part, (a) less, and (d) probably no part at all.
3. The »polar granules» of the diphtheria bacillus lie in vacuoles, where they perform a dancing movement and are homologous with the »Tanzkörper» of the yeasts, »corpuscules métachromatiques» or »volutin granules» whichever name one wishes to use. The »polar granules», however, do not show the reactions of the volutin which A. Meyer reports, in that they disappear upon heating.
4. Probably none of the stained granules, claimed by different investigators as the nucleus of the bacteria, are true nuclei.

The author has come to this conclusion by comparative studies of the nuclei and protoplasm granules of the yeasts.

5. The method of showing the nuclei of the yeasts and the Oidium albicans can be simplified in the way that they can be stained directly with thionin solution after previous fixation by heat. They can hereby be studied in liquid without drying on the slide or complicated fixation methods. Sometimes the nucleus appears by staining with the thionin solution even without fixation.
6. In the wall of the young yeast cell may be found a place which shows such a great affinity to the thionin, that it, in dilute solutions, is stained before all other elements in the cell. The differential staining occurring herewith can be retained by precipitating the stain by a trace of acid. Within the mentioned place, the budding of the cell occurs, and for that reason the author has named the structure »budding disc».
7. The author observed similar »budding discs» with Saccharomyces, Oidium albicans, Penicillium, Mucor mucedo and Corynebacterium diphtheriæ. The structure, which is most easily observed with Saccharomyces, seems consequently to occur extensively within the Fungi.
8. The author has not been able to explain the significance of the »budding disc», but presents certain reasons that it possibly could be an expression of a saturation of the wall with nuclear substance within the place where the new cell will develop.

Explanation of the figures.

All photographs and drawings are produced by the author himself and refer to preparations stained with dilute thionin solution. The preparations have been made in this way, that a loopful of the culture is mixed in a drop of stain on the slide, after which the stain is precipitated by a trace of acid and a cover-glass is placed on the drop. The magnifications are somewhat different with almost all of the microphotographs, depending upon that they were selected among many plates taken with different tube-length on the camera. In this way, the most suitable magnification for the photographing could easily be obtained. To take account of the size of the magnification in every case would have been difficult, the results of which would certainly not balance the labor, wherefore all such investigations were omitted as not necessary. All of the microphotographs refer to micro-organisms whose sizes are known by all who are interested in these questions.

Plate I.

Fig. 1 and Fig. 3—7. »Budding discs» of different form and position with Saccharomyces.
Fig. 2. Umbrellalike body within the cell-membrane. Nucleus?
Fig. 8—10. »Budding discs» with Oidium albicans.
Fig. 11. »Corpuscules métachromatiques» with Staphylococcus pyogenes aureus in division.
Fig. 12—13. Diphteria bacilli with vacuoles and dancing bodies enclosed in these. »Polar granules».
Fig. 14 and 17. Penicillium with »budding discs».
Fig. 15 and 16. Diphtheria bacilli with »budding discs».
Fig. 18. »Polar staining» with Staphylococcus pyogenes aureus depending upon that the connecting mass of slime between two cells is unstained.
Fig. 19, 20 and 22. Diphtheria bacilli indicating how the barring and polar staining occur, partly on account of the vacuoles in the cell, and partly for the reason that the bacillus is composed of two cells separated by a difficultly-staining mass.
Fig. 21. The nucleus in a Oidium albicans after fixations by heating.

Plate II.

Fig. 1 and 5. Oidium albicans with the umbrellalike body described on page 23. Nucleus? In figure 1 is observed besides a bud with a »budding disc».

Fig. 2. Oidium albicans. Nucleus staining with thionin after fixation by heat.

Fig. 3. The »budding disc» in the point of two hyphae-like cells of Oidium albicans.

Fig. 4, 15 and 17. The »budding disc» with the diphtheria bacillus.

Fig. 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 and 16. The »budding disc» with yeasts.

The figures in Plate I correspond to the microphotographs in the following way: 1 = 7, 12 and others: 2 = 1 and 5; 3 = 7, 10 and others; 4 = 6, 8, 14 and 16; 6 = 9; 7 = 7.

Fig. 11. Diphtheria bacilli with »polar granules» remaining after heating.

Fig. 13. Diphtheria bacilli. By the figure can be observed a lightly-colored cell-boundary between the two horizontally-lying cells. Bezides »en navette» staining of the cells. Compare Figure 20, Plate I.

Plate I.

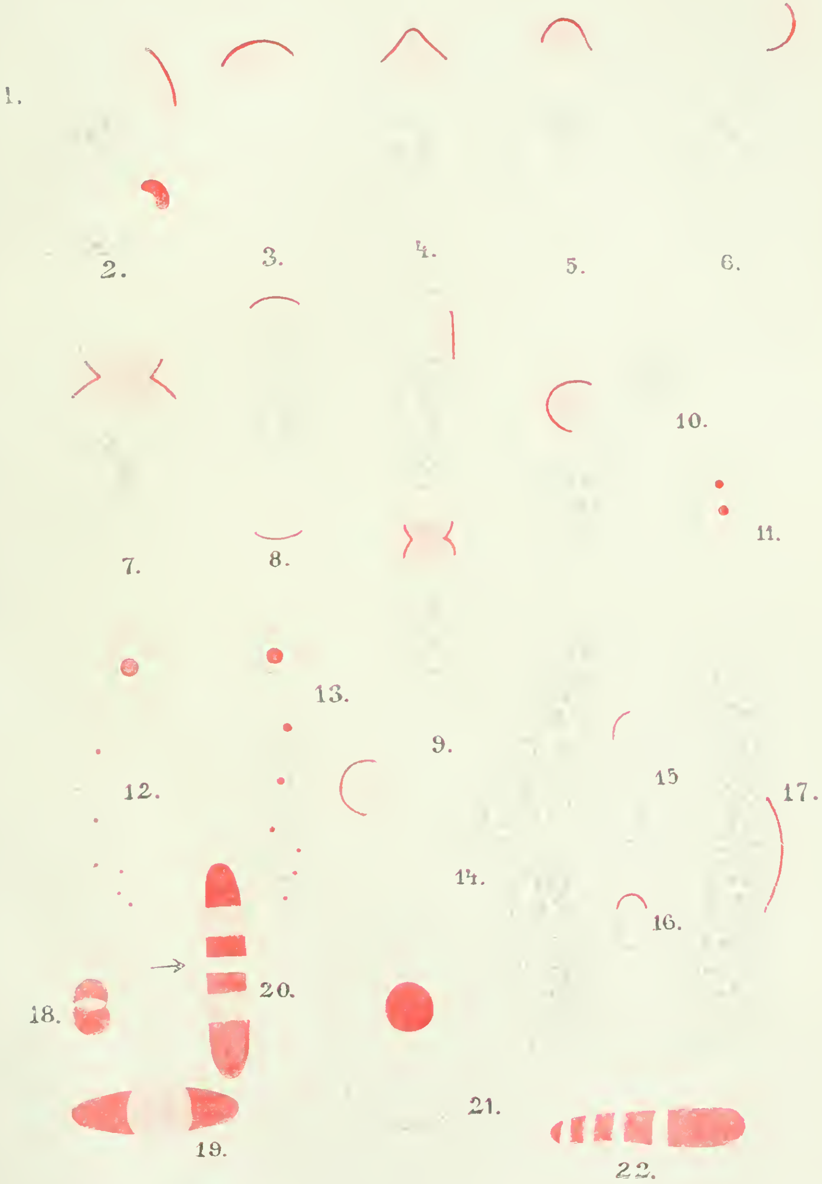
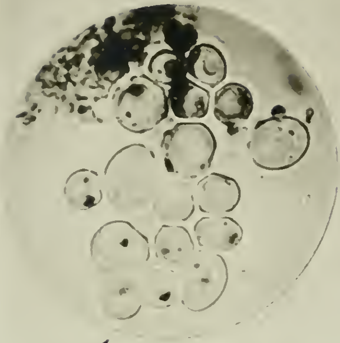
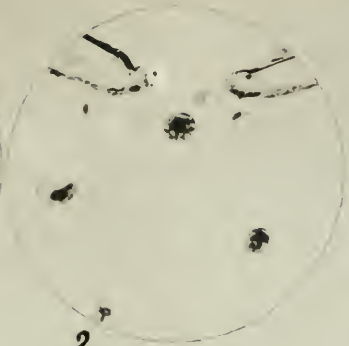
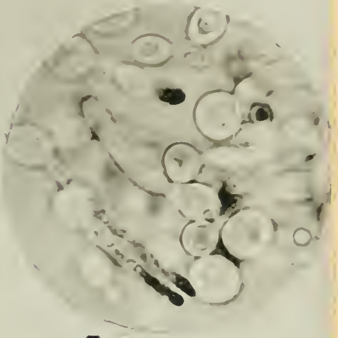
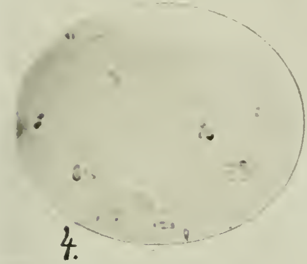


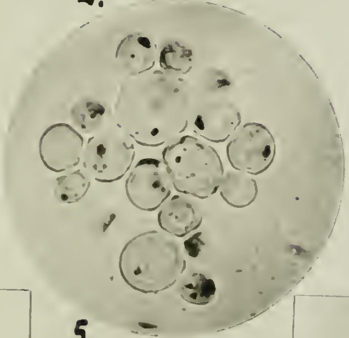
Plate II

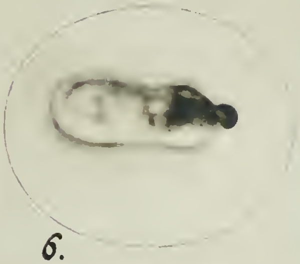

1.

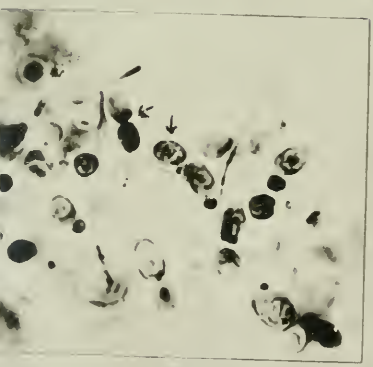

2.

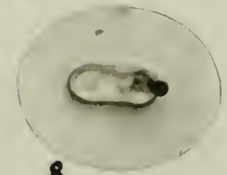

3.

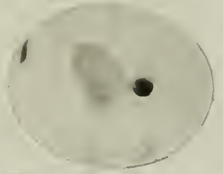

4.

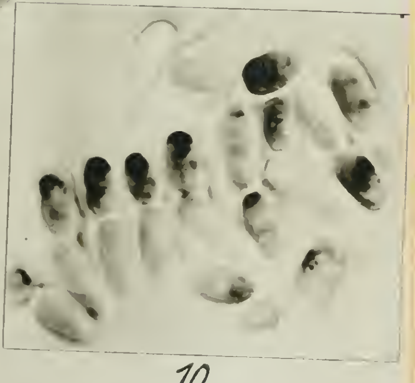

5.

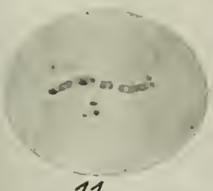

6.

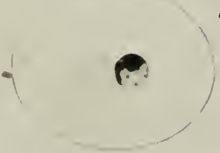

7.

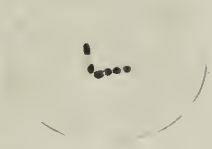

8.

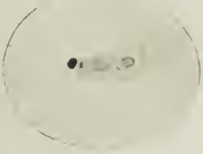

9.

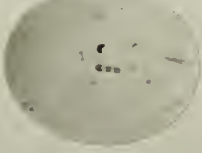

10.

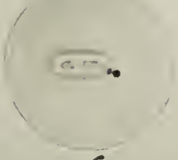

11.

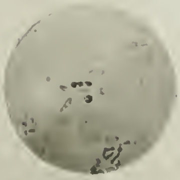

12.


13.


14.


15.


16.


17.

From the Medical Departement II of the Serafimerlasarett.
(Head physician: Professor Dr. H. C. JACOBÆUS.)

On insufflation of air into the spinal canal for diagnostic purposes in cases of tumors in the spinal canal.

By

H. C. JACOBÆUS.

It is hardly a new procedure to substitute air for the spinal fluid removed by lumbar puncture. As early as 1909 or 1910, I did so myself in tuberculous meningitis, where I attempted influencing the process of the disease through replacing, to as large an extent as possible, the pathologically changed cerebrospinal fluid with air. It was not unusual that nearly 100 cm^3 of cerebrospinal fluid were removed, which were then replaced by a corresponding quantity of air. As no therapeutical effect, apart from a quite whimsical improvement during the first twenty-four or fortyeight hours, could be proved, these experiments of mine have not been published, nor have they been continued.

I had then no thought of using this method for diagnostic purposes. The first impulse towards this was given some years later by Dr. LINDSTEDT, who in a discussion about insufflations of this kind suggested the possibility of locally diagnosing tumors in the spinal cord in this manner. I afterwards forgot the matter till a few years later, when I came to think of it in performing lumbar puncture on a patient where a tumor of the spinal cord was suspected, and I used the method in question whit quite an encouraging result. This was Case I, in July 1919. Since then I have used it in 3 more cases with positive results and in a few others with negative results. I have only in passing mentioned the method, first at the Congress for Internal Medicine in Copenhagen in 1919, later at the meetings of the Society for Internal Medicine in Stockholm, wishing to gain a surer experience regarding the value of the method before publishing anything about it.

Meanwhile, the question has been brought up for discussion elsewhere. The chief reason will have been DANDY's interesting and splendid studies over punctures of the ventricles of the brain and ventriculography for the diagnosis of brain tumors. DANDY has also performed insufflations of air into the spinal canal, though principally with a view to diagnosing certain brain diseases. DANDY also considers it possible in this way to diagnose the locality of the tumors in the spinal cord, but he quotes no case.

WIDERÖE, of Christiania, has likewise performed insufflation of air into the spinal canal in no less than 11 cases. Evidently his intention has been to ascertain the site of the tumor through the height of the air column in the spinal canal. It is remarkable, however, that WIDERÖE has not been able to see any air column in the spinal canal at the x-rays-examination, and is of opinion that »die Luft kaum hervortreten wird». The neuralgic pains appearing during and after the insufflation are found by WIDERÖE to be valuable for the diagnosis of the locality.

Finally, ARNOLD JOSEFSON has presented this method at the Medical Congress in Helsingfors in 1921 and shown a case, where the air column had appeared at the x-rays-photographing and also reached up to an existing tumor.

In all cases examined by me there has been no difficulty in showing the air column, on the other hand it has been very difficult to get an easily visible upper limit.

The thechnique used in these cases has been the simplest possible. After drawing off in the usual way 20 to 30 cm^3 of cerebrospinal fluid, a corresponding quantity of air or oxygen-gas has been injected with an ordinary 20 cm^3 record-syringe. No pains worth mentioning have appeared in these cases. In other cases, where no tumor of the spinal cord was found, a severe and persistent head-ache was however present for some days.

Case I. K. J. A., 43 years old, a butcher. No earlier illnesses of any interest. Venereal infection is denied. The patient considers that the present illness began in August 1917, when there was a burning feeling underneath his right foot. He felt as the standing on a hot plate. This sensation soon disappeared and was succeeded by »creepings» which gradually spread upwards along the leg passing over to the other leg, where they continued down to the knee, which began to feel limp. The right leg felt somewhat benumbed, but had its full strength. During the winter 1917—1918 he felt that it was more difficult to keep the left knee warm than the rest of the leg. His left leg was limp and its toes dragged on the ground when he walked. He had difficulty in bending the joints of the knee and foot, but had not yet observed any disturbances of his sensibility.

In March 1918 a scoop of hot water was spilt over his right foot, but he noticed nothing till he came home and took off his stocking, when a large burn showed on the foot. He then found that the sensibility was gone from the whole leg right up to the groin. The wound healed in three weeks.

Meanwhile the left leg declined gradually. He got easily tired. more every day. Could walk about without a stick, even cycle. In the spring he began to feel a slight pressure on the loin. Gradually he lost the sensibility of the left leg and some way up the body.

Pat. was admitted to the departement for nervous diseases of the Serafimerlasarett, on Oct. 16th, 1918.

Extracts from the journal: Pronounced spastic paresis in the flexor of the left knee, ataxy of the leg, hemiplegic walk. Romberg positive. Lowered sensibility in all the cutaneous senses from 3 cm. above the navel with the exception of the genital region and an extent, twice as big as the flat of the hand, aroud the anus. No reflex actions of sole, cremaster or abdomen. Pateller- and Achilles teudon reflex actions increased in both legs, though more in the left one. Vivid foot-clonus in the left, slight in the right leg, trace of pat, clonus in both legs. At lumbar puncture pressure 210 mm., clear fluid, Nonne positive, W. R. negative. No disturbances from bladder or rectum.

Discharged $^2/_{11}$ 1918.

Afterwards conditions unchanged until the end of December, when the right leg also began feeling weak. It quickly got worse, and after a week, in January 1919, he could neither walk nor stand on his feet. Paresis of trunk set in besides, so that the patient, when sitting up, had to have a support behind his back or underneath his arms. At the end of April or beginning of May he began to feel sharp, sticking creepings in his legs starting from the waist downward. Increasing stiffness of the legs, and »reflexes de défense». At about the same time he began to notice a difficulty of controlling his urination and evacuation.

Admitted to the Medical Dept II, of the Serafimerlasarett on July 15th, 1919.

General condition good. Inner organs without remark. Complete paralysis of the legs. Anaesthesia as before, yet with the difference that the regions round the anus and the genitalia, which had earlier been unaffected, are now so only with regard to the sense of touch. Reflex actions as last time.

$^{28}/_{7}$, *Lumbar puncture:* 1 cm. pressure, about 10 cm^3 were tapped and 30 cm^3 of air insufflated. The lumbar fluid clear, Nonne and Pandy + +, cells 4 to 5 in mm^3.

X-rays-examination, Dr. ÅKERLUND, $^{28}/_{7}$: The photograph shows within the spinal column an air column, the upper pole of which reaches into the base of th. X where it ends. Above it there is no air. The intervertebral disc between th. VIII and th. IX for the most part gone. Th. VIII seems compressed and narrowing off towards the right. Blurred outline of bone in th. VIII as well as in th. IX; and within th. VIII a spot about the size of a large hazelnut showing no outline of bone whatever.

$^{30}/_{7}$, *Lumbar puncture:* 11 to 12 cm. pressure, lumbar fluid yellowish, troubled. After insufflation of 14 cm^3 of air, 27 cm. pressure. Then more fluid was tapped, about 15 cm^3.

$^{30}/_{7}$: A new X-rays-examination has not given any result beyond what was related in the earlier report.

$^{8}/_{8}$: *Operation*, (Dr. TROELL). The bows of the thoracal vertebrae 7—9 were removed. Opposite the 8th bow the dura was felt to have become hardened, and on its left side a tumor well above the size of a large nut was found on the outwards side. When this tumor had with some difficulty been loosened from its surroundings with a blunt instrument, the dura was opened, and it was found that the tumor also bulged inward, compressing the medulla. In the cranial direction the tumor extended 3 cm. along the medulla. Owing to adherences, it was very difficult to remove. Consistence partly gelatinous. Pathologic anatomical diagnosis: Neurinom (Dr. ANTONI).

$^{13}/_{8}$: Examination of the nervous system, no difference from last time.

$^{23}/_{9}$: Beginning improvement of the sensibility.

$^{23}/_{11}$: Somewhat improved stability of the trunk. Patient sits up in a chair for a little while ewery day. Spasticity and motility of the legs unchanged. Discharged to be nursed at home on December 2nd, 1919.

Epicrisis: In this case, which is my first where insufflation of air has been attempted, the clinical symptoms had given a fairly good support for the localization of a possible tumor of the spinal cord. The clinical nerve-symptoms according to the ordinary sensibility schemata indicated an interruption somewhere near D_8 or D_9, or opposite the 5th or 6th vertebra. The X-rays-examination showed atrophy and blurred outlines of thor. VIII and IX. Thus there was more reason for localizing the tumor in the latter place. The insufflation was performed with great caution. Only about 30 cm^3 of air were injected. I had calculated that in sitting posture the air would gather as a large air-bubble underneath the tumor. The upper limit of the air-column was very indistinct, however, and could not be followed further than to the lower parts of thor. X. No special examination was made at the operation in order to find out whether the tumor extended thus far downward. It probably did not. As there were besides a great many adherences, it is possible that these had interfered, causing the diffuse limit of the air-column in this place.

In any case this relatively small divergence can not on the whole be considered so very important. It goes without saying that it is the lower limit of an obstacle that ought to appear in this manner, or thus in a certain degree the opposite pole to what is found by an analysis of the nerve symptoms.

Case 2. E. B., 53 years old, a farmer. No earlier illnesses of any interest.

The present illness began in January 1919. The patient then began to have smarting, burning sensations from the right big toe. The toe felt benumbed and this feeling spread over an ever increasing region. In the summer the whole foot was numbed. But in spite of this numbness of the foot he could work as usual all the summer. In the autumn the trouble grew. The feeling of numbness had reached the knee. The musculature of the whole leg up to the hip was strained and hard. When he walked he had a feeling that his leg would not work and that »the knee wanted to jerk forward». A little later in the autumn the same trouble began in his left leg, in the same order and with the same proceeding as in the right one. Up to February 1920 he could walk passibly with the aid of a stick. During the last two months his condition has changed considerably for the worse. He has become more and more incapable of leaning on his right leg. The feeling of numbness has reached up to the edge of the chest. The musculature is no longer hard and strained but rather slacker than under normal conditions. Occasionally of late the slightest touch underneath the toes of the right foot has caused pain. No spontaneous pain. In November 1919 he had begun to have trouble with urination and evacuation. Intensiv constipation. He could not pass urine till after having walked about a little. After having had to take to his bed in Januari 1920, his bowels were evacuated only after an enema. In order to pass urine he had to stand on his knees and support himself on his elbows. All since last autumn he has had a sensation as of a girdle in the region of the navel. A pain of an oppressing nature in this region has grown more and more intence. Venereal infection denied.

St. Pr. $^{17}/_{4}$: Strongly built man with healthy looks, well developed musculature and fairly plump. Inner organs without remark.

The patient complains of a feeling of tension in his stomach and as if a girdle clasped him tight round his waist.

Spine: Distinct tenderness on pressure over the 4th and 5th thoracal vertebrae. No pain here on pressure on the shoulders or strokes on the top of the head.

Nervous system: Cranial nerves, upper extremities and the musculature of the trunk without remarks Lower extremities: the musculature of both legs limp and somewhat atrophic (inactivity-atrophy). The right leg somewhat thinner than the left, 1—2 cm. round the thigh, 2 cm. round the calf. The right leg can barely be raised from the bedding, the left leg can be raised to a right angle with difficulty, »heavily». In a sitting posture both legs can be actively stretched in the knee-joint — but the strength is reduced, more in the right leg. The bending, stretching, pronation and supination of the left leg are done fairly well. The active mobility of the right foot considerably reduced in all directions. The toes can be bent and stretched, less easily on the left foot. The patient can neither stand upright nor walk without being supported underneath both arms. He can then move his left leg forward tolerably, but his right leg only with the greatest difficulty.

All cutaneous senses impaired below a level along the edge of the thorax about 2—3 cm. above the navel. The deep sensibility reduced in both lower extremities.

Reflex actions of abdomen and cremaster lacking. The reflex actions of the patella and Achilles tendon possibly somewhat intensified. Reflex actions of soles normal.

$^{21}/_{4}$. *X-rays-examination:* No visible changes of the bone in the thoracal or lumbar spine.

$^{24}/_{4}$. *Lumbar puncture:* Initial pressure 13 cm. 25 cm^3 of spinal fluid drawn off. The tapping was performed in 4 portions, at each tapping 10 cm^3 of air was insufflated (in all 40 cm^3). The spinal fluid perfectly clear, of a faintly yellowish colour. Nonne + +, Pandy + +. Cells 2 to 3, monoclear, in each mm^3. Wassermann negative.

$^{24}/_{4}$. *X-rays-examination* (Dr. KLASON): The air in the spinal canal occupies the lumbar region and the lower thoracal region. The air ends in a rounded upper outline at about the 9th dorsal vertebra. In a sitting posture the air has passed this region and entered the brain-pan, collecting round clivus and the sella. The infundibulum and the epiphysis are clearly to be seen surrounded by air. On the skull the comb-shaped form of the sutura sagittalis appears unusually distinct. The X-rays-examination seems to prove a compression of the soft part (relative), the lower pole of which is situated close to the 9th or 10th dorsal vertebra.

$^{6}/_{5}$. *Lumbar puncture:* Pressure 11 to 12 cm. Nonne + + +

Pandy + + +. The lumbar punctate shows distinct fluorescence (something like positive Schlesinger).

Operation $^{10}/_5$ (Professor EKEHORN): The vertebral bows 6 to 10 were removed. The dura opposite the 9th bow infiltrated, abundant in vessels, bleeding from the back surface. This part bulges forward, big as a finger's end, and underneath it a hard tumor is palpated, hazelnut-sized and lying, as it would seem, right in the middle line. The dura is opened in the middle line below the tumor, the incision is continued on both sides of the tumor and ends above it. In this way a piece of the dura, 1 cm wide and 1,5 to 2 cm long, is cut out. It is adherent to the tumor. Then the tumor is cautiously loosened with a blunt instrument from the back surface of the spinal cord on which it sticks as if glued. No infiltration in the medulla. After the tumor has been removed, a corresponding quite deep impression is visible on the back surface of the medulla. The weight of the tumor is $3^1/_2$ gr.

Condition after the operation good without reaction. (Pathol.-anatomical diagnosis: Neurinom.)

During the following months the patient improved gradually, and when discharged, on July 7th, 1920, he could walk up and down in the corridor with support of two sticks. All movements of the lower extremities can be performed normally, if yet with diminished strength. On the other hand, the disturbances of the sensibility had only slightly improved. The disturbances of the reflex actions were unchanged.

Epicrisis: In this case the nervous disturbances were such as to make the topical localization of a possible tumor of the spinal cord very difficult. To judge from the nervous symptoms we had to count with an upper limit at about the 8th or 9th dorsal segment, which corresponds to the 5th or 6th proc. spin. The tenderness on pressure over the proc. spin. of the 4th and 5th vertebrae also lent countenace to the notion of a tumor in this place. The air column could here with a relatively distinct limit only be followed till about in front of D_{IX}. This then would correspond to the lower pole of the tumor. At the operation the tumor was found to lie opposite the 9th vertebral bow, in this case therefore considerably lower than had been expected on account of the nerve-symptoms.

Case 3. K. A. K., 40 years, a smelter. Always well before his present illness. Lues denied.

In August 1919 the patient began to feel a cutting pain just above the point of the right shoulder-blade. The pains gradually radiated downwards to the right front part of the thorax. Finally they became so acute that he was unable to work and had to lie in bed a whole month during September 1919 and was treated with embrocation and heat. He got sufficiently better to begin working again. Towards the autumn the pain was concentrated to the 4th dorsal vertebra, and from that spot spread downward on both sides of the spinal column to the small of the back and lately down to the upper part of the thigh. In April 1920 his left leg began to become limp, and he often stumbled. The weakness increased gradually and in the summer it also showed in the right leg; it grew so much that finally he was unable to walk. Was admitted to the Medical Dept. of the Serafimerlasarett on October 4th, with the diagnosis of paraplegia.

Status at the arrival $^4/_{10}$, *1920:* Normal constitution. Flesh and musculature ordinary. Subjectively, the patient complains of a pain, that occasionally makes itself felt in his back and downward to the back part of his left thigh. Inner organs without remark.

The patient can not walk by himself; if he supports his hands on the side of the bed he can drag his leg forward. The strength considerably diminished. No atrophy of the musculature. No restriction of the passive motility. The patient is unable to raise himself up in bed without the support of his arms.

Sensibility: The sense of touch everywhere without remark, likewise the sense of temperature. Distinct uncertainty of the deep sensibility in the toes. The sense of pain weakened on the front side of the right thigh and on the abdomen below a line about halfway between the navel and the proc. xiphoid. The patient sometimes marks tenderness on pressure over the process of the 4th thoracal vertebra.

Patellar reflex actions lively. Pupillar reflex actions normal. Cremaster reflex actions lacking, likewise the reflex actions of the abdomen. Babinski positive on both sides. Distinct foot-clonus of both legs; also the knees start bending and stretching rhythmically, if bent strongly passively.

X-rays-examination $^6/_{10}$, *1920:* No changes to be proved in the thoracal part of the spinal column.

Lumbar puncture $^8/_{10}$, *1920:* 10 cm^3 of a clear, somewhat *yellowish* fluid was tapped. Nonne and Pandy + + +. Pressure 10 cm, 5 cells in each mm^3. Insufflation of 10 cm^3 of air Wassermann negative.

X-rays-examination: No air column could bee seen.

$^{31}/_{10}$. *Lumbar puncture:* 30 cm^3 of the same nature were drown off and replaced by air.

X-rays-examination $^{13}/_{10}$, *1920:* After injecting air into the spinal column, there was now seen a thinning of the spinal shadow about 2 cm wide and reaching up to the 6th thoracal vertebra.

$^{20}/_{10}$. *Lumbar puncture:* 30 cm^3 were removed and replaced by oxygen gas.

X-rays-examination $^{20}/_{10}$, *1920:* Thinning of the spinal shadow to the same extent as last time.

Operation $^{25}/_{10}$ (Professor EKEHORN): The bows of D_5—D_6 removed. Out of D_5 a pulpy, smeary, red coloured substance pours out. Also D_4 somewhat decayed. The core of the bone has perforated as far as the dura which is strongly thickened between D_3—D_5, most at D_4—D_5, where it is lying perfectly close to the bone. The cavity in the bone has further perforated up to the musculature, where it is bordered by a thick rind. The dura was cut up to diminish the pressure, the bows were removed altogether. As the thickening of the dura stretched far forward, the dura could not be extirpated; and the wound was closed. Condition continued without reaction.

Pathologic-anatomical diagnosis: Fibrosarcoma durae matris.

Admitted again for X-rays treatment, on $^{18}/_{11}$, 1920.

Status $^{18}/_{11}$: The patient has grown thinner; complexion pale, yellowish. Hbgl. 57 % (Autenrieth). Red corpuscules 2,560,000.

Local symptoms: Active motility in the left hip-joint 50—60°, in the right 30°. The strength considerably weakened in all joints, more in the right than in the left leg; least for stretching the ankle-joint and for adduction of the hip-joint, most for bending the ankle-joint and stretching the knee-joint. Also the strength of the abdomen musculature weakened. In both legs a decided atrophy, most in the right leg.

The senses of touch and temperature without remark, the sense of pain slightly subjectively decreased on the right side of the abdomen and the front of the right thigh.

Reflex actions: Babinski positive on both sides. The patellar reflex actions increased, most on the right side. Reflex actions of cremaster and abdomen gone. Reflex actions of the abdomen only begin on a level with the lower edge of the pectoralis

$^{2}/_{12}$: The strength in the legs considerably increased, especially for stretching of the knee-joint. The disturbances of sensibility have completely disappeared, with the exception of a region round the operation cicatrice. The patient can now walk, supporting himself against the beds.

$^{21}/_{12}$: The patient now walks freely with sticks, his walk shuffling but fairly sure. The legs still show a tendency to crossing, and are distinctly hyperextended. The atrophy has diminished considerably. The musculature stronger.

Discharged $^{8}/_{1}$, *1921:* Gait better, can walk round several turns without sticks. Reflex actions of both legs lively, foot- and patellar-clonus strongly pronounced. Babinski positive on both sides. The functions of both legs about the same. With bent knee raising till above 90°, with stretched knee about 50°. The senses of touch and pain as before.

Improved during his stay at home and came back on June 14th, 1921 for repeated X-rays-treatment. General condition now normal. Walk somewhat spastic, but otherwise free, and the patient is able to walk quite a long distance without being tired. Continued spasticity in his legs with increased tendon reflex actions and positive Babinski. Lower reflex actions of abdomen are lacking, the upper ones present. Discharged $^{21}/_{6}$, 1921.

Epicrisis: In this case the clinical symptoms were not so convincing, neither regarding the diagnosis of tumor nor as to its level. Compared to the previous cases, the uppermost disturbances of sensibility were at about the same height or perhaps one cm or two higher. Besides there was an intermittent tenderness over the processus of the 4th dorsal vertebra. Therefore it is highly probable that even without the method of examination here used there would have been an operation over this region, the more so as this agrees well with the site of an operation with this extension of the disturbances of sensibility. Without doubt, however, it seems as if the topical diagnosis in this case had gained a valuable support in the result of the examination with insufflation of air. The upper limit of the air column could be found opposite the 6th thoracal vertebra, and this accords particularly well with the operation find, as the largest extension of the tumor was found just at D_5.

The result is thus in the cases of insufflation of air in the spinal canal for diagnostic purpose described above that in cases 2 and 3 the upper limit of the air column well corresponded to the lower limit of the tumor as found in the operation. In the 3rd case the air column stopped somewhat below the lower limit of the tumor. It has not been possible to establish whether this was caused by adherences or that the quantity insufflated air was too small. The result, already obtained, tend however to show, that this method may gain a certain, not small importance for the topical diagnosis of spinal tumors. The errors of judgment, which may occur seem to be caused by the air column, for one or another reason, not reaching quite up to the tumor in question. But that much seem to be certain, that within that part of the spinal canal where the air column clearly appears, there can scarcely at the same time exist any tumor growth. The X-ray pictures, obtained by this method of examination, are however so difficult to read and so diffuse, that no successful and clear reproduction can be considered possible.

References.

DANDY: Annales of surgery 1919. Oct.
WIDERÖE: Zentralblatt für Chirurgie 1921. N:o 12.

Comment se produisent les déviations arthritiques?

Par

GUNNAR KAHLMETER.

Stockholm.

Un des symptômes les plus frappants et les plus fréquents du rhumatisme chronique, sont des attitudes vicieuses articulaires, appelées *déviations.* Par ce terme déviation, je n'entends pas désigner les changements de forme des facettes articulaires qui caractérisent le rhumatisme chronique déformant et pour lesquels il faut réserver le mot *déformations* trop souvent employé comme synonyme de déviations. *Une déviation est une flexion axiale plus ou moins accentuée dont l'angle peut être mesuré, une position anormale pouvant exister entre extrémités unies par une articulation.* Ce changement caractérise tout spécialement le rhumatisme chronique progressif; il se rencontre souvent aussi dans le rhumatisme chronique rhumatismal; par contre, il est rare dans le rhumatisme chronique déformant (primaire), au moins sous sa forme typique.

Si l'on se demande de quoi dépendent ces déviations des articulations, par quel mécanisme elles se produisent, et si l'on cherche une réponse dans les traités et les manuels modernes de médecine, on trouve certainement des explications; malheureusement elles ne concordent pas. La plupart des auteurs donnent un certain nombre d'explications possibles, ce qui prouve suffisamment qu'aucune ne peut être regardée comme incontestable et satisfaisante. Toutes les théories exposées dans les traités sont de vieille, très vieille date et pourtant il est évident que la question n'est pas résolue. Tout effort pour contribuer à sa solution mérite donc d'être bien accueilli et c'est pour ce motif que je me risque à présenter cette étude.

Les théories principales, celles que l'on trouve le plus ordinairement dans les traités de médecine sont les suivantes:

Les déviations seraient dues:

1) aux attitudes volontaires du patient pour prévenir la douleur ou se soulager, l'articulation prenant l'attitude où la douleur est la moindre;

2) à la distension de la capsule synoviale et au relâchement des ligaments, ce qui prive l'articulation de sa stabilité et permet à la pesanteur de fixer la position de l'articulation;

3) au gonflement ou au rétrécissement des capsules synoviales et des ligaments;

4) aux changements de forme, c'est à dire aux déformations des facettes articulaires;

5) à l'action des muscles (crampe, atrophie, contracture).

Ad 1) A la théorie qui prétend que les déviations devraient être attribuées à des attitudes voulues, c'est-à-dire résulter du maintien de l'articulation dans la position qui cause le moins de douleur, on objecte tout d'abord que la résistance au redressement — redressement le plus souvent impossible dès les débuts de la maladie — prouve déjà que la déviation n'est pas le résultat d'attitudes volontairement adoptées (TESSIER et ROQUE). Dès 1878, MASSE signalait, que les attitudes vicieuses augmentent souvent considérablement pendant le sommeil, tandis qu'elles diminuent pendant le jour, alors que le patient peut lutter contre elles. Ce fait tendrait à prouver qu'elles ne visent pas à la prévention de la douleur. L'objection, à mon sens, la plus forte contre cette théorie est la suivante: d'une part, on voit parfois des déviations coexister avec des arthropathies pratiquement indolentes et, d'autre part, on ne peut prouver que les déviations typiques soient pour chaque articulation les attitudes les plus capables de prévenir la douleur. Considérons, par exemple, la plus vulgaire de toutes les déviations, celle des doigts vers le bord cubital de la main, déviation qui prend son origine dans les articulations métacarpophalangiennes. D'après QUAIN ces articulations jouissent dans l'extension d'une plus grande mobilité latérale que dans la flexion; la capsule est donc en flexion plus fortement tendu qu'en extension. Si donc les déviations étaient commandées par la recherche du soulagement, l'articulation devrait toujours être étendue; or elle est le plus souvent fléchie, avec la déviation typique, que l'on sait, et l'anatomie est incapable d'expliquer comment la déviation *vers le bord cubital* de la main peut bien amener plus de soulagement.

Ad 2) L'opinion, d'après laquelle le relâchement de la capsule synoviale et des ligaments par suits de l'épanchement articulaire permet à la pesanteur d'engendrer les déviations, compte beaucoup de partisans. TESSIER et ROQUE remarquent cependant que les ligaments sont souvent remplacés par un tissu ankylosant et qu'avec les hydarthroses les plus accentuées, par exemple celles du genou, les déviations font souvent défaut. (Dans les arthrites tuberculeuses des doigts les épanchements, bien que parfois très-abondants, n'aboutissent pas non plus à des déviations aussi typiques que celles des péanchements rhumatismaux.) Plus fondée me semble l'objection de CHARCOT, à savoir que les déviations se rencontrent souvent dans des articulations qui n'ont jamais été le siège d'aucun épanchement et chez lesquelles, par conséquent, il n'a jamais existé de relâchement de la capsule et des ligaments. En règle générale, les articulations fonctionnent encore très bien lorsque la déviation apparaît; il est donc difficile d'admettre que la pesanteur dont l'action, par exemple, sur les articulations des doigts ne peut être grande, joue dans ces déviations un rôle de quelque importance.

Ad 3) Dans le manuel de NOTNAGEL, PRIBRAM donne une grande importance au gonflement des parties molles de l'articulation metacarpophalangienne de l'index; il en résulterait une déviation radiale de ce doigt qui, à son tour, ferait dévier les autres. Cette hypothèse me paraît aussi fantaisiste que peu raisonnable. Au premier postulat de cette théorie, le gonflement considérable des parties molles du côté radial de l'articulation de l'index, PRIBRAM n'apporte aucune justification et de plus le phénomène semble n'avoir été observé que par lui.

La théorie du rétrécissement de la capsule synoviale et de l'appareil ligamenteux a joué un plus grand rôle. Dans le manuel de MOHR-STAHELIN, LOMMEL enregistre ce rétrécissement comme une des causes les plus probables et ajoute très brièvement que la déviation des doigts vers le bord cubital de la main passe pour dépendre d'un rétrécissement plus fort de l'appareil ligamenteux du côté cubital. Il ne donne aucune raison plausible en faveur de cette hypothèse et il serait en effet difficile d'en trouver une.

On peut dire que la théorie ne repose sur aucun fondement sérieux. Ljungdahl, lui aussi, attache de l'importance au rétrécissement de la capsule. Pour moi, il me semble peu admissible que cette condition puisse amener des déviations aussi typiques et aussi communes que celles qu'on observe. En outre, ces déviations surviennent parfois dans des phases si précoces de la maladie qu'il ne peut être question de rétrécissement.

Ad 4) Une des possibilités les plus discutées dans la genèse des déviations est celle de la déformation des facettes articulaires, Mais il est de bonnes raisons pour la rejeter. La radiographie, de plus en plus employée, a montré, d'une part, que dans le rhumatisme chronique progressif ordinaire des déviations très importantes se produisent souvent sans aucune déformation des facettes articulaires et, d'autre part, que de semblables déviations manquent souvent dans des cas de rhumatisme chronique déformant très caractérisés, alors que les facettes articulaires sont profondement altérées. S'il y a des déviations, elles ne sont ni aussi importantes, ni surtout aussi caractéristiques que dans le rhumatisme chronique progressif.

Ad 5) La théorie musculaire des déviations nous vient de Charcot qui dans sa thèse de doctorat, en 1853, et dans un travail ultérieur, en 1874, traite à fond la genèse des déviations. Selon lui, elles doivent être attribuées à »des contractions musculaires spasmodiques» et il appuie son opinion sur les raisons suivantes: a) les douleurs musculaires paroxystiques initiales; b) la forme des déviations: elles sont évidemment des »attitudes forcées»; c) la résistance des malades au redressement et leur incapacité de combattre les déviations, ce qui montre clairement qu'elles ne sont pas volontaires; d) le type ordinaire des déviations qui s'accorde pour le mieux avec une contraction musculaire: il s'agit de »déviations d'ensemble» même lorsque toutes les articulations ne sont pas atteintes par l'arthrite; e) les mêmes déviations apparaissent dans des maladies où les articulations ne sont pas atteintes et où par conséquent on ne peut avoir recours à d'autre explication qu'à la contraction des muscles; comme exemple, Charcot donne, entre autres, la paralysie agitante.

Charcot a donc essayé de défendre sa théorie par un grand nombre de preuves. Et il faut reconnaître que, par là, il se montre de beaucoup supérieur à tant d'autres théoriciens qui se sont contentés de formuler leurs hypothèses sans tenter de les démontrer. Aussi la théorie musculaire de Charcot a-t-elle été acceptée en beaucoup de pays, notamment en France, où elle est généralement adoptée, de même qu'en Angleterre. TESSIER et ROQUE s'y rallient complètement dans le »Nouveau Traité de Médecine» (BROUARDEL-GILBERT-THOINOT). L'anglais LLEWELYN-JONES qui a publié une des meilleures monographies qui existe sur les arthrites voit aussi dans les contractures musculaires (qu'il compte parmi les »premonitory symptoms») la cause première des déviations qui se fixent ensuite par l'atrophie et la contraction des »related muscles».

Dans les ouvrages allemands, au contraire, ou trouve des explications variables et en général peu précises. PRIBRAM, par exemple, dans le traité de NOTHNAGEL, cite toutes les théories que je viens d'énumérer. Il rejette la déformation des facettes articulaires, prétend que le gonflement des parties molles joue un grand rôle, accorde que les contractions musculaires peuvent dans une certaine mesure causer les déviations et surtout contribuer à leur fixation, mais il ajoute que le facteur le plus important serait le relâchement des ligaments latéraux — une salade, comme on le voit, de toutes les possibilités! Si enfin nous cherchons dans le »Lärobok i intern. medicin» scandinave, l'opinion de LJUNGDAHL sur l'origine des déviations, nous voyons qu'il regarde l'apparition des déviations comme une conséquence de la déformation des facettes articulaires, déformation qui est cause, à son tour, que les pressions engendrées par le fonctionnement de l'articulation, jointes au rétrécissement de la capsule, occasionnent les positions anormales.

Ainsi, comme je l'ai fait observer au commencement de cette étude, la question des causes des déviations, de leur mode d'apparition ne peut être considérée comme définitivement résolue. En Allemagne et en Scandinavie, au moins, les opinions les plus différentes régnent encore à ce sujet.

De ma critique précédente des théories les plus importantes, il ressort que la théorie française de la genèse musculaire me paraît la mieux fondée. A mon avis aucune preuve satisfaisante n'a été donnée en faveur des autres théories, sinon peut-être à l'aide de cas isolés, tandis que la théorie musculaire explique plus facilement le caractère typique des déviations. Parmi les autres théories la seule qui, à mon sens, mérite d'être prise en considération dans un assez grand nombre de cas est celle du relâchement des capsules et des ligaments. Dans quelque articulation qu'il se produise, ce relâchement doit évidemment favoriser l'apparition de la déviation. Et, comme je le dirai plus au long, ce relâchement joue vraisemblablement un assez grand rôle comme cause adjuvante. Les raisons sur lesquelles CHARCOT, ce grand clinicien, appuie sa théorie me paraissent très plausibles, mais elles ne sont pas démonstratives, et après CHARCOT, personne que je sache n'a renforcé de quelque anneau sa chaîne de preuves.

C'est, à mon sens, à deux points de vue particuliers qu'il importe d'approfondir la genèse des déviations musculaires. D'une part, il faut rechercher si nos connaissances sur le mécanisme des articulations visées et si les effets de l'action musculaire sur ces mêmes articulations nous permettent d'admettre que les déviations d'aspect typique sont provoquées par les muscles. D'autre part, à l'aide d'une analyse approfondie des possibilités théoriques en cette question et en utilisant les troubles musculaires que l'on peut réellement constater (crampes, atrophie, contractions), il faut s'efforcer d'élucider aussi complètement que possible la nature et l'origine (entre autres périphérique ou centrale) des troubles musculaires fonctionels présumés.

Pour simplifier la discussion de ces questions je ne considérérai, dans ce qui va suivre, qu'un cas spécial: par exemple, la déviation typique dans la main et les doigts, qui est l'une des plus ordinaires, des plus caractéristiques et des plus frappantes de toutes les déviations. Le trait le plus caractéristique et le plus général est ici la déviation vers le bord cubital dans l'articulation du poignet et dans les articulations interçarpiennes et métacarpophalangiennes. Cette déviation vers le bord cubital existe dans presque tous les cas de polyarthrite où en général les déviations dans les articulations de la main se rencontrent. A l'ordinaire, le carpe et le métacarpe sont fléchis sur l'avantbras et dans la plupart des cas les doigts sont fléchis au niveau des articulations métacarpophalangiennes.

Ces deux caractères: la déviation vers le bord cubital, la flexion dans l'articulation du poignet et dans les articulations médiocarpiennes ainsi que la déviation vers le bord cubital dans les articulations métacarpophalangiennes constituent les attitudes anormales typiques qu'on retrouve constamment. Sur ce point, tous doivent être d'accord. Les attitudes anormales dans les articulations interphalangiennes sont au contraire, et sans aucun doute beaucoup plus variables. CHARCOT a essayé de présenter 2 types différents avec 3 variantes chacun. Le premier, de beaucoup le plus ordinaire a, d'après CHARCOT, les caractères suivants:

flexion dans les articulations métacarpophalangiennes et dans les dernières articulations interphalangiennes; extension dans les articulations interphalangiennes internes. Caractères du second type: extension dans les articulations métacarpophalangiennes et dans les dernirèes articulations interphalangiennes; flexion dans les articulations interphalangiennes internes. Dans les deux types, au moins toujours dans le premier, on observe en outre, la déviation vers le bord cubital, le plus souvent cependant dans les articulations métacarpophalangiennes seulement.

Des auteurs plus récents ont en général reconnu que les 2 types de CHARCOT, sans être constants, s'observent souvent mais qu'ils ont rarement la netteté décrite. Très souvent on observe dans les articulations des doigts des déviations tout à fait irrégulières. Par exemple: l'articulation interphalangienne interne ou externe d'un doigt est fléchie, tandis que dans la même main celle d'un autre doigt est étendue et il en est de même, bien qu'à un degré moindre, pour les déviations latérales.

Avant d'aller plus loin, je dois, aussi brièvement que possible, rappeler quelques faits anatomiques concernant les articulations de la main et les mouvements qui s'y produisent. *L'articulation radiocarpienne* permet des mouvements sur deux axes formant entre eux angle droit: d'une part, flexion palmaire et flexion dorsale; d'autre part: flexion radiale peu sensible et flexion un peu plus accentue vers le bord cubital. *L'articulation médiocarpienne* est une articulation trochléenne; elle n'est donc mobile qu'autour d'un seul axe. Tous les mouvements du poignet s'accompagnent d'un mouvement simultané dans les deux articulations précitées. Lors d'une flexion palmaire et d'une flexion dorsale, les deux articulations se meuvent dans la même direction. Le contraire s'observe avec les mouvements latéraux; en ce cas la flexion vers le bord cubital (en outre d'une flexion cubitale insignifiante dans l'articulation radiocarpienne), s'accompagne d'une flexion dorsale dans l'articulation radio-carpienne et d'une flexion palmaire dans l'articulation medio-carpienne. Lors d'une flexion radiale c'est l'inverse qui se produit. Ces faits me paraissent dignes d'attention lorsqu'il s'agit d'expliquer les déviations arthritiques.

Les articulations carpo-métacarpiennes sont des arthrodies. La 2:e et la 3:e sont presque immobiles; la 4:e et particulièrement la 5:e sont un peu plus mobiles et permettent, comme arthrodies, des mouvements dans toutes les directions.

Les articulations métacarpophalangiennes sont, d'après TESTUT, des articulations condyliennes, d'après QUAIN, elles sont plutôt des ginglymes arhrodies. Les parties dorsales des facettes articulaires sont presque planes, les parties palmaires un peu arrondies avec des cannelures et des rainures correspondantes. C'est pourquoi aucun mouvement latéral ne peut se produire en position fléchie, ce qui du reste est également empêché par les ligaments latéraux qui se tendent quand l'articulation est fléchie, mais se relâchent quand elle est étendue. *La position étendue permet une mobilité latérale évidente.*

Les articulations interphalangiennes sont de véritables articulations trochléennes qui ne permettent que la flexion sans aucun mouvement latéral.

L'apercu anatomique qui vient d'etre donné montre immédiatement que des facettes articulaires parfaitement normales, n'ayant subi aucune déformation arthritique, ainsi que des capsules synoviales et des ligaments normaux permettent cette sorte de déviation de la main que nous avons présentée comme la déviation typique et qui s'observe dans la grande majorité des cas de rhumatisme chronique, »rhumatisme articulaire», déviation caractérisée par une flexion palmaire et une flexion vers le bord cubital de la main dans l'articulation du poignet, une flexion palmaire et une flexion vers le bord cubital de la main dans les articulations métacarpophalangiennes. Par contre, les conditions anatomiques normales ne permettent aucune flexion soit dorsale, soit vers le bord cubital de la main, soit radiale, dans les articulations interphalangiennes.

Si maintenant nous passons aux faits, nous constatons que les déviations typiques — flexion palmaire, flexion vers le bord cubital de la main dans les articulations du poignet et dans les articulations métacarpophalangiennes — se présentent avec la plus grande netteté tout au début de l'arthrite. Je prétends même avec plusieurs auteurs très expérimentés que ce sont les déviations typiques qui peuvent être le prélude de toute la maladie et par conséquent apparaître avant que les articulations soient visiblement attaquées. (CHARCOT, HIS, TESSIER et ROQUE, JONES' »motor group of premonitory symptoms»). Ces auteurs soutiennent la théorie de l'apparition des déviations par le spasme musculaire pour les raisons que j'ai données pag. 568. Il me semble que l'état anatomique des articulations en cause et que je viens d'exposer, joint à ce que j'ai dit plus haut, doit tout d'abord contribuer à montrer que *les conditions anatomiques rendent possible l'hypothèse* *de l'apparition des déviations sous l'influence de l'action musculaire* — au moins en ce qui concerne les articulations du poignet et les articulations métacarpophalangiennes.

Il est de même évident que l'état anatomique normal permet des déviations palmaires et dorsales dans les articulations phalangiennes, mais non des déviations latérales. *Les déviations latérales dans ces articulations ne paraissent pas du reste se produire dans une phase aussi précoce de la maladie, alors que les conditions anatomiques ne présentent rien d'anormal.* Elles surviennent seulement lorsquel es articulations ont été longtemps tuméfiées, les capsules et les ligaments tendus et relâchés ou quand la forme des facettes articulaires a déjà changé; elles doivent alors nécessairement résulter de toutes ces altérations.

Voyons maintenant si une action musculaire capable de produire les déviations précitées est possible dans ces articulations (articulations du poignet et articulations métacarpophalangiennes).

Observons tout d'abord que parmi les déviations précitées il est possible de produire *volontairement:* une flexion palmaire et une flexion vers le bord cubital de la main dans »le poignet», une flexion palmaire et une flexion vers le bord cubital de la main dans les articulations métacarpophalangiennes (cette dernière toutefois à un degré insignifiant). Par contre, il est impossible de produire des déviations latérales dans les articulations interphalangiennes.

Ainsi donc, les déviations que j'ai précédemment signalées comme des déviations arthritiques typiques et précoces peuvent se réaliser *volontairement.* Mais, pour les raisons exposées précédemment dans cette étude, *on n'a pas le droit de penser que les déviations arthritiques se produisent volontairement.*

Il faut donc, si, tout considéré, elles dépendent de l'action musculaire qu'elles se produisent involontairement, en autres termes, par suite de contractures ou de spasmes (qui sont les degrés différents d'un même phénomène — voir le traité de LEWANDOWSKY I pag. 686 et suivantes).

Il faut tout d'abord bien comprendre les différentes formes de contractures qui peuvent exister. Il n'y en a que deux: *la contracture centrale* et *la contracture périphérique.* La contracture centrale est la contracture-type de toutes les maladies avec interruption des faisceaux pyramidaux, par exemple la contracture hémiplégique. (On notera que dans les phases avancées de l'hémiplégie, il se produit aussi des contractures de raccourcissement). Elle consiste en une tension active exagérée, continue, indépendante de la volonté, qui s'oppose à un relâchement passif, mais qui *peut* toujours, sans grande difficulté, être vaincue et qui disparaît pendant le sommeil. Elle présente la même dissociation que le type de prédilection de WERNICKE de la paralysie centrale.

Parmi les caractéristiques de la contracture centrale, nous en voyons tout de suite deux qui ne concordent pas avec les conditions des déviations arthritiques: ces dernières ne peuvent être corrigées et ne disparaissent pas pendant le sommeil. Le type de dissociation de WERNICKE — sous sa forme classique dans les hémiplégies — comprend, il est vrai, des flexions dans les articulations radiocarpiennes, métacarpophalangiennes et interphalangiennes, mais, en règle générale, la déviation vers le bord cubital de la main, qui caractérise les déviations arthritiques, fait défaut. Il est donc peu probable que de véritables contractures centrales spasmodiques soient la cause des déviations arthritiques — au moins en règle générale, mais il est à noter que les contractures centrales *peuvent* certainement dans quelques cas, occasionner au niveau des articulations radiocarpiennes et métacarpophalangiennes des déviations exactement semblables à celles des arthritiques y compris la déviation vers le bord cubital de la main, et cela sans aucun altération pathologique des articulations. Pareilles déviations se produisent souvent, comme l'ont déjà fait remarquer CHARCOT, TESSIER et ROQUE, JONES et autres, dans l'hémiplégie, particulièrement dans l'hémiplégie infantile, et très souvent dans la paralysie agitante.

Ce qui vient d'être dit paraît donc démontrer que les contractures musculaires peuvent produire des déviations de même type que les déviations arthritiques, mais que, vraisemblablement, aucune contracture centrale n'accompagne la polyarthritite. Des contractures musculaires *périphériques* peuvent-elles causer alors les déviations arthritiques? Il faut d'abord être bien convaincu que les contractures spasmodiques vraies et persistantes d'origine périphérique n'existent pas (voir par ex. LEWANDOWSKY). Les contractures persistantes d'origine périphérique dépendent de la parésie des antagonistes et sont par conséquent des contractures de raccourcissement. Ceci, pour notre raisonnement, est important à retenir. Autant que j'en puis juger, les auteurs partisans de la genèse musculaire des déviations comprennent l'action musculaire de différentes manières. Quelques-uns, tels Charcot, Tessier et Roque, voient dans des spasmes musculaires initiaux, spasmes actifs et accompagnés de douleurs, la cause des déviations; évidemment ils pensent que les spasmes musculaires actifs subsistent pendant toute l'évolution de la maladie. Cette manière de voir ne concorde pas, à mon sens, avec la conception moderne des contractures musculaires d'origine périphérique (C'est à dire provenant des cellules des cornes antérieures et de leurs neurones).

D'autres, comme par exemple Pribram et His (dans la mesure où ils attachent quelque importance à l'action musculaire), voient les déviations en rapport avec l'atrophie et la rétraction des petits muscles de la main, interrosseux et lombricaux. A ceci on peut objecter que les muscles atrophiques ne sont pas rétractés, loin de là, et que de plus il est inadmissible qu'une rétraction des petits muscles de la main puisse causer les déviations arthritiques typiques; en tout cas la déviation vers le bord cubital de la main ne tiendra jamais à cette cause.

L'opinion de Jones me semble beaucoup plus vraisemblable. Parmi les »premonitory symptoms» qu'il note avec le plus d'insistance est le spasme musculaire qui, dans la plupart des cas, est un spasme fléchisseur au niveau de la main et qui se combine souvent à un spasme adducteur (= flexion vers le bord cubital de la main), »a forecast of the ulnar deviation, so characteristic a deformity of the disease in a later period». (D'après mon expérience, on peut souvent constater, dans les premières phases de l'arthrite, des douleurs spontanées et de la sensibilité au niveau des fléchisseurs, ce qui permet de soupçonner un spasme fléchisseur initial). Jones ajoute que dans certains cas un affaiblissement de la force musculaire apparaît même de très bonne heure, circonstance qui s'observe surtout dans la supination de la main; l'affaiblissement progressif de ce mouvement peut être, d'après lui, le premier symptôme d'une arthrite imminente dans l'articulation du poignet (il en est de même du spasme fléchisseur). Dans ces cas l'affaiblissement des muscles ne tarde pas à se trahir par une atrophie évidente des muscles pour la plupart des arthrites, (l'atrophie des muscles extenseurs de l'avant-bras est tout à fait évidente). On arrive alors à ce que Jones appelle, »a condition of muscular imbalance». La conséquence de l'affaiblissement progressif du muscle et de l'atrophie entraîne — ici comme toujours — une prédominance des antagonistes, prédominance qui, à son tour, amène, d'une part, un changement de mécanisme dans l'articulation et, d'autre part, une contracture des antagonistes. Et nous voici en présence d'une attitude vicieuse dans l'articulation, déviation réelle et évidente.

Cet exposé de Jones de l'apparition des déviations me semble *a priori*, très acceptable et vraisemblablement exact. Si, comme je crois l'avoir montré plus haut, on peut supposer que l'action éventuelle musculaire qui occasionnerait les déviations est de nature périphérique, on ne peut penser à une autre explication. La contracture périphérique de nature permanente est toujours une contracture de raccourcissement survenue par suite d'une »muscular imbalance».

Il nous reste maintenant à tâcher de montrer que — dans le cas spécial auquel j'ai consacré toute cette étude — la déviation typique de la main et des doigts, peut être expliquée d'après les théories qui viennent d'être développées. *Une analyse plus complète à ce point de vue n'a jamais été faite, que je sache.*

Les muscles moteurs des articulations du poignet et des doigts sont, d'une part: les longs muscles situés dans l'avantbras; d'autre part: les petits muscles de la main. Les muscles de l'avant-bras se rangent en deux groupes: les extenseurs et les fléchisseurs. Ils sont innervés par 3 nerfs périphériques: les extenseurs par le radial, les fléchisseurs par le médian et le cubital. Un fait acquis, c'est que les extenseurs sont, à l'état normal, plus faibles que les fléchisseurs. Dans les paralysies centrales, un des caractères du type de prédilection de Wernicke est une paralysie plus forte des extenseurs que des fléchisseurs. Dans les parésies périphériques, par exemple dans un cas de polyneurite, les extenseurs sont presque toujours plus gravement atteints. Dans les arthrites on a depuis longtemps observé du reste que les extenseurs s'atrophient plus promptement et plus complètement. Hoffa a essayé d'expliquer ainsi cette circonstance: les nerfs de l'articulation du poignet viennent du nerf radial et dans l'articulation malade se produirait une irritation centripète, qui transmise fonctionellement par l'intermédiaire des cornes postérieures aux cornes antérieures de la moëlle épinière aurait pour résultat l'atrophie (Charcot). Cette théorie trouve un certain appui dans les expériences de Raymond, expériences qui ont montré que la section des racines postérieures empêche la production d'atrophies arthrogènes. Quoi qu'il en soit, le fait que les extenseurs deviennent plus facilement et à un plus haut degré parétiques que les fléchisseurs est indiscutable. Il en résulte une contracture des antagonistes, les fléchisseurs. Toutefois, il est ici extrêmement difficile d'expliquer pourquoi dans les arthrites cette contracture amène *la déviation vers le bord cubital de la main* dans un nombre si supérieur de cas, alors que dans d'autres circonstances (polyomyelite, polyneurite) elle n'est, — en règle générale — qu'une contracture de flexion des doigts et des articulations de la main avec pronation de l'articulation du poignet.

Un examen plus approfondi des conditions anatomiques nous montre tout d'abord que les muscles fléchisseurs sont innervés par deux nerfs périphériques différents, le médian et le cubital. Le médian innerve le rond pronateur et le carré pronateur, le grand palmaire, les fléchisseurs communs superficial et profond pour les 2:eme et 3:eme doigts, le long fléchisseur du pouce, l'abducteur, l'opposant et le faisceau externe du court fléchisseur du pouce, ainsi que les deux premiers lombricaux. Le nerf cubital innerve le cubital antérieur, le fléchisseur profond des 4:eme et 5:eme doigts, les muscles du petit doigt, l'adducteur, et le faisceau interne du fléchisseur du pouce, les deux lombricaux externes et tous les interosseux.

Si l'on compare cet aperçu de l'innervation des muscles avec la description que j'ai faite précédemment de la déviation typique de la main et des doigts dans les arthrites, il est évident que, pour produire cette déviation, les muscles de ces deux domaines d'innervation doivent entrer en action.

Les muscles innervés par le médian sont nécessaires pour produire la pronation, la flexion dans l'articulation du poignet et dans les articulations interphalangiennes des doigts. Les muscles innervés par le cubital, de leur côté, sont nécessaires pour produire la déviation vers le bord cubital dans l'articulation du poignet et la flexion dans les articulations métacarpophalangiennes. Donc, une contraction provenant *exclusivement* des muscles innervés par le cubital ne peut causer la déviation typique; mais on serait tenté de voir dans la forme présentée par la déviation arthritique et qui diffère des autres contractures en flexion une prédominance des muscles innervés par le cubital sur ceux qui sont innervés par le médian. Il est singulier aussi que l'attitude vicieuse qui d'après Charcot, His, Jones et autres est la plus précoce (légère flexion palmaire et légère flexion vers le bord cubital dans les articulations métacarpophalangiennes et dans celles du poignet) se trouve être précisément l'attitude qui résulte d'un »spasme cubital» (cubital antérieur, fléchisseurs profonds, des doigts IV et V, abducteur du petit doigt, interosseux.)

Je ne peux donc m'empêcher de penser que la déviation typique de la main dans les arthrites ne puisse être dans une certaine mesure le résultat d'une contraction essentiellement limitée aux muscles innervés par le cubital, bien que, je l'avoue, je n'en puisse donner aucune preuve. Toutefois, il ne serait pas absolument nécessaire de recourir à cette hypothèse pour expliquer la déviation arthritique de la main, avec son type si partucilier et si différent des autres contractions de la main, par l'action musculaire en tant que facteur prépondérant des déviations. En effet, si l'on considère les troubles qu'apporte dans la mécanique articulaire le moindre relâchement des capsules et des ligaments, sans parler des épanchements, au point de vue d'un accroissement de mobilité dans les directions qu'autorise cette mécanique, il faut après ce que j'ai dit plus haut sur le mécanisme des articulations en cause, que diverses conditions entrent en jeu pour donner à la déviation son aspect typique. J'ai déjà fait observer que dans l'articulation radiocarpienne la mobilité latérale vers le bord cubital est à l'état normal plus accentué que la mobilité radiale; par suite le relâchement des capsules et de ligaments doit exagérer l'amplitude de ces mouvements. Parmi les articulations carpométacarpiennes les IV:e et V:e seules, jouissent d'une mobilité digne d'être mentionnée. Si cette mobilité augmente quelque peu, il en doit facilement résulter une tendance à la déviation vers le bord cubital. Ceci s'applique aussi, dans une certaine mesure, aux articulations métacarpophalangiennes. Normalement la mobilité latérale en flexion fait ici défaut; en extension elle est insignifiante. Un accroissement de mobilité pourrait faire supposer que le mouvement suit plus facilement la direction à laquelle le petit doigt est pour ainsi dire prédisposé; en effet ce doigt étant le doigt le plus cubital, possède un abducteur propre, sensiblement plus fort que les interrosseux et doué d'une plus grande mobilité.

Par tout ce qui précède j'ai donc essayé de démontrer:

1) Que les opinions sur l'apparition des déviations arthritiques telles qu'elles sont présentées dans les traités et manuels les plus usités sont nombreuses et variées;

2) que des raisons générales ont été présentées en faveur de la genèse musculaire des déviations; que ces raisons paraissent fondées, mais que la théorie n'a été démontrée par aucune analyse approfondie;

3) que, pour le cas spécial de la déviation typique de la main, la structure anatomique des articulations en cause autorise l'apparition de cette déviation sans modification préalable soit de la forme des facettes articulaires, soit de la structure des parties molles, (capsules et ligaments); il est donc possible que cette déviation résulte exclusivement de l'action musculaire;

4) que nos connaissances relativement à la dynamique musculaire des articulations en question sont compatibles avec l'hypothèse d'une action musculaire, due à des contractures périphériques, comme cause des déviations typiques;

5) que ces contractures périphériques, localisées dans certains groupes de muscles, se produisent sans doute dès les premières phases de l'arthrite sous forme de spasmes et très certainement dans une phase plus avancée sous forme de contractures secondaires, par suite de la rupture de l'équilibre musculaire due elle-même à l'affaiblissement et l'atrophie des antagonistes.

Et maintenant si, comme je le crois et comme j'ai tâché d'en donner plus haut la raison, la déviation typique arthritique dans les articulations radiocarpiennes et métacarpophalangiennes est la conséquence de contractures musculaires périphériques, la possibilité de son apparition doit être liée à la persistance des capacités contractiles du groupe musculaire visé c'est à dire, en l'espèce, des muscles fléchisseurs et pronateurs de l'avantbras. *Ces muscles sont-ils paralysés, aucune déviation ne doit se produire, si la théorie est juste.* Ainsi donc, si un sujet complètement hémiplégique est atteint d'arthrite, aucune déviation ne peut se produire du côté hémiplégique. Cette conséquence de mon opinion, depuis longtemps établie, sur l'origine musculaire des déviations me frappa au cours d'une visite que je fis en aout 1919 à »Almindelig Hospital» à Copenhague. Je vis alors une femme complètement hémiplégique, présentant des déviations fort nettes et de l'aspect typique décrit plus haut dans les articulations radiocarpiennes et métacarpophalangiennes du côté non paralysé (et du reste aussi dans les articulations métatarsophalangiennes du même côté); et cependant les articulations correspondantes des extrémités complètement paralysées, du côté opposé, ne présentaient aucune trace de déviation. Grâce à l'aimable autorisation du premier assistant d'»Almindelig Hospital», Mr le Dr Knud Krabbe qui voulut bien mettre le journal du service à ma disposition (ce dont je suis heureux de pouvoir lui témoigner ici ma sincère reconnaissance), je peux relater ci-dessous cette observation que je considère comme un puissant argument en faveur de la théorie sur l'origine des déviations à laquelle je me suis rallié.

M. S. femme de 52 ans. En novembre 1918 la patiente fut atteinte de rhumatisme articulaire aigu. Au cours de la maladie apparut un jour et sans que la malade perdît connaissance, une hémiplégie du côté gauche. Elle fut immédiatement transportée à »Almindelig Hospital» où à l'arrivée, on constata, outre une hémiplégie typique du côté gauche, du gonflement et de la sensibilité dans toutes les grandes articulations ainsi que des souffles cardiaques systoliques et présystoliques. *L'année suivante, que la malade passa dans son lit a l'hôpital, des attitudes vicieuses apparurent et se développerent peu à peu dans quelques articulations.* Le 13/10 1919 l'état de la patiente était le suivant:

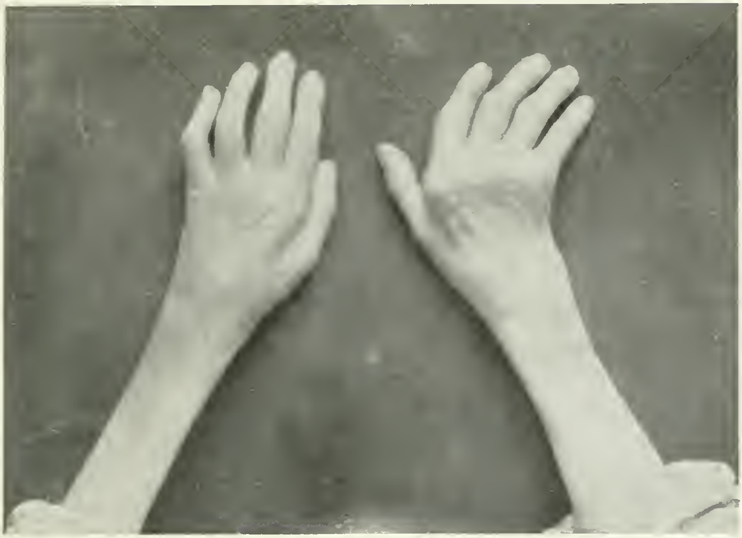
Etat actuel: Cœur: Sténose mitrale. Les pupilles réagissent à la lumière. Parésie légère des branches inférieures du nerf facial du côté gauche. *Paralysie complete de la main et du bras gauches,* la patiente peut à peine lever l'épaule. Parésie modérée de la jambe gauche. Nulle part, le moindre trouble de sensibilité. Réflexes abdominaux plus faibles du côté gauche; réflexes tendineux plus forts du côté gauche que du côté droit. Réflexe de Babinski positif du côté gauche.

Du coté droit, atrophie importante des muscles de la main; atrophie moindre des muscles de l'avant-bras et du bras. *Atrophie moindre du coté gauche que du coté droit des muscles de la main et du bras.*

Articulations: Mobilité passive assez fortement restreinte dans les deux articulations des épaules, moins fortement restreinte dans les articulations du coude et de la main. Limitation insignifiante de la mobilité passive dans les articulations des doigts des deux côtés.

Pouce de la main droite en extension légere; les 4 autres doigts légerement fléchis et déviés vers le bord cubital. Pouce de la main gauche légerement fléchi dans toutes les articulations; les 4 autres doigts en extension légere au niveau des articulations métacarpophalangiennes, sans trace de déviation vers le bord cubital, en flexion légere au niveau des autres articulations. (Voir la photogr.) Gonflement insignifiant des capsules dans les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes; *même condition des deux côtés.*

Mobilité fortement limite des deux articulation de la hanche et



des genoux. Ces dernières enflées. Articulations du genou fléchies à 150°: même condition des deux côtés. Mobilité plus prononcée dans les articulations des pieds. *Déviation fibulaire des orteils du pied droit, mais non de ceux du coté gauche.* Pour le reste attitude normale des orteils.

Atrophie importante des muscles de la cuisse (quadriceps) du côté droit: imperceptible du côté gauche. Atrophie évidente de la musculature de la jambe (triceps sural) du côté droit, imperceptible du côté gauche.

Il s'agit donc ici d'une femme de 52 ans qui, au cours d'une fièvre rhumatismale aiguë avec endocardite, est frappée d'une hémiplégie du côté gauche. Un an plus tard, il reste une paralysie complète de la main et du bras gauches ainsi qu'une parésie modérée de la jambe gauche. Après le rhumatisme aigu persiste une limitation de la mobilité passive dans la plupart des grandes articulations, particulièrement dans les articulations de l'épaule et de la hanche: égale des deux côtés, la limitation est moindre dans les articulations du coude et du genou. Dans les articulations de la main et du pied et spécialenent dans les articulations des doigts et des orteils la mobilité passive est bonne, mais pendant l'année qui a suivi l'apparition simultanée de l'arthrite et de l'hémiplégie, il s'est développé du côté non paralysé une déviation arthritique typique dans la main et dans le pied, flexion palmaire et flexion vers le bord cubital, dans les articulations radiocarpiennes et métacarpophalangiennes: il s'y est joint une déviation fibulaire des articulations métatarsophalangiennes; mais les articulations correspondantes du côté paralysé ne présentent aucune déviation. En même temps du côté non paralysé, c'est à dire du côté occupé par les déviations, certains muscles du bras et de la jambe se sont atrophiés, atrophie qui n'existe pas du côté paralysé. La localisation de cette atrophie n'est pas indiquée de manière précise dans l'observation en ce qui concerne le bras, mais il est fort vraisemblable que suivant l'usage elle s'étendait aux extenseurs de l'avant-bras et de la main. A propos de la jambe, il est noté que l'atrophie s'étendait avant tout au quadriceps crural et au triceps sural.

Ces atrophies de certains muscles du côté non paralysé, décrites dans l'observation, me semblent plaider énergiquement en faveur de la justesse de mes conceptions, à savoir que les déviations proviennent des contractures résultant d'atrophies musculaires arthritiques. Les altérations arthritiques étaient ici tout à fait symétriques, avec cette seule différence que la déviation n'existait que du côté non paralysé. L'absence de déviation du côté paralysé tenait donc certainement à l'impossibilité de produire des contractions musculaires dans une extrémité complètement paralysée et ce fait capital possède, il me semble, une valeur absolument démonstrative.

Résumé.

Après avoir constaté que les opinions sur les causes de l'apparition des déviations arthritiques sont nombreuses et variées et que la théorie qui paraît la plus rationelle est celle de l'origine musculaire, théorie en faveur de laquelle beaucoup de raisons ont été données, mais qui cependant manque encore de preuves concluantes, l'auteur s'efforce de montrer que:

1. dans le cas particulier de déviation typique de la main, la structure anatomique des articulations intéressées rend possible la déviation précitée, sans qu'il y ait lieu d'invoquer une altération de la forme des facettes articulaires ou de la structure de l'appareil ligamenteux; autrement dit, la déviation peut être exclusivement produite par l'action musculaire.

2. une analyse approfondie des faits existants, au point de vue de l'action musculaire sur les articulations en cause, montre que

cette action mise en jeu par des contractures périphériques peut engendrer des déviations typiques.

3. selon toute apparence la contracture périphérique, localisée dans certains groupes de muscles, se produit dès les premières phases de l'arthrite et, en tout cas, à une phase plus avancée de la maladie sous forme de contractures secondaires résultant de la rupture de l'équilibre musculaire causée par l'affaiblissement et l'atrophie des antagonistes.

L'auteur pense que la théorie musculaire des déviations trouve un argument puissant dans un fait clinique de polyarthrite observé par lui chez une hémiplégique; chez cette patiente, en même temps qu'une paralysie complète d'un bras et d'une main, existait une déviation typique apparue postérieurement à l'hémiplégie et seulement du côté *non* paralysé, alors que les altérations arthritiques proprement dites étaient symétriques.

Bibliographie.

BEAU: Gazette des Hôpitaux 1864.

CHARCOT: Thèse de Paris 1853.

— Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques. Paris 1874.

HENKE: Handbuch der Anatomie und Mechanik der Gelenke. 1863.

HIS: Der chronische Gelenkreumatismus dans »Die deutsche Klinik» XI.

HOFFA: Zur Pathogenese der arthritischen Muskelatrophie. V. VOLKMANNS Sammlung klinischer Vorträge. N. F. 1892. N:o 50.

JONES: Arthritis deformans. Bristol 1909.

LJUNGDAHL dans FABER-HOLST-PETRÉN, Lärobok i intern. medicin. Lund 1911.

LOMMEL dans MOHR-STAHELIN Handbuch der inneren Medicin.

MASSE cit. PRIBRAM.

MÜLLER: Lärobok i anatomi för sjukgymnaster. Stockholm 1905.

PRIBRAM dans NOTHNAGEL: »Specielle Pathologie und Therapie», Tome 7, 2. Wien 1902.

TESSIER et ROQUE dans BROUARDEL-GILBERT-THOINOT: »Nouveau Traité de Médecine». Paris 1914.

TESTUT: Traité de l'anatomie humaine. Paris 1899.

From »de Gamles By». Dr. I STEIN.

Variations in the Number of Erythrocytes in Normal Persons.

By

KARL BIERRING.

The time-honoured physiological law that the red blood corpuscles per cmm. of blood are constant in number (5 million in men, and 4 $^1/_2$ million in women), has been, of late, subjected to a certain amount of criticism. In a paper on the blood of normal individuals (1913), BIE and MÖLLER (7) arrived at the number 5,531,000 as the mean of 50 counts in the case of males; for women the mean of 59 counts was 4,729,000.

The following is the result of all their tests, —

116	normal men	5 $^1/_3$	million	per	cmm.
78	» women	4 $^3/_4$	»	»	»

They found as a maximum for men, 6,395,000, and for women, 5,210,000; as a minimum for men, 4,990,000, and for women 4,250,000.

In a paper in Ugeskrift for Laeger, BING (1) found an average of 5.5 million in 19 males under 60 years of age (variations between 6.1 and 4.7 million). In 22 males over 60 years of age the mean was 6.1 million (the upper and lower limits being 6.4 and 4.2). In 21 women over 60 years of age the mean was 5.1 million (upper and lower limits being 6.4 and 4.2).

KAREN MARIE HANSEN (8) has shown there is no perceptible difference between the mean numbers for young and old. The individual variations in the erythrocyte count are therefore rather considerable.

The question now naturally presents itself: Is the erythrocyte count also inconstant in the same person, and are variations found from day to day, for instance?

In order to obtain more information on this point I have, at the suggestion of Dr. THAYSEN, undertaken a series of counts on 10 normal, young, persons. (THAYSEN (10) has recently demonstrated large daily variations, in an article on VAQUEZ-OSLER's disease).

Each series embraces a period of about 10 days. I have only been able to find two similar investigations in the literature, which are the following.

LYON (1) made blood counts upon himselfdaily for a long period, and discovered variations from day to day, up to 700,000. (In dogs there were variations as great as one million.) REINECKE (5) (Halle 1889) also counted his own blood corpuscles daily (at the same time and under similar external conditions) morning, noon and night. He found variations up to 1 million at night, 1/2 million in the morning and 2 million at midday. The method he used is doubtless now out of date but it had the advantage of enumerating both red and white corpuscles at the same time.

As examples the following may be quoted.

I. LYON's morning counts (extending over 16 consecutive days).

II. REINECKE's counts (13 days).

I.

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Erythrocytes, millions . .	5.5	5 1	5.3	5.7	5.2	5.4	5.6	5.4	5.6	5.5	5.7	5.0	5.1	5.1	5.0	5.1

II.

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Erythrocytes, millions .	4.9	4.9	5.1	6.0	6.2	5.4	4.6	5.3	4.8	4.8	4.9	6.0	5.2

In LYON's counts the greatest variation between two counts is 700,000; greatest daily variation, 500,000. In REINECKE's counts the greatest variation between two counts is 2.4 million; greatest daily variation, 1.1 million. It is however difficult to draw any definite conclusion from these results since there is no determination, in LYON's or REINECKE's work, of the mean experimental error, nor is its significance even discussed. In experiments of this kind it is necessary first of all to estimate the degree of accuracy attained, that is to say, determine the mean error. We know that 99.7 % of the whole error in counting, falls within three times the mean error. If the mean error is 3.2 %, for example, one may practially reckon with an error of about 10 % of the mean number.

Five of the 10 persons whose blood corpuscles I have counted were men, and 5 women. Three of the women were nurses. It should however by remarked they were not exhausted by night duty or other strenuous work. Four of the men were young doctors at the hospital; the remaining one was a medical student. There was nothing abnormal either in the history or in the physical examination of any of them. The first 6 blood counts were done in the morning before any food had been taken, and at the same time each day. The other 4, (hos. 7—10), were done as far as possible at the same time of day (just after visiting the wards).

ELLERMANN-ERLANDSEN's pipettes and tubes were employed for counting. The blood was taken from the lobe of the right ear by means of a fairly deep cut, without any preliminary rubbing or compression. BÜRKER's counting chamber with TÜRCK's divisions and clips was used, which, as is well known, gives more accurate results than the THOMA-ZEISS counting chamber, the one commonly used in this hospital. The total number of counts is about 100 and each time, 200 small squares have been counted, as well as a control. After some practice, I estimated my mean error in the usual way (see K. M. HANSEN) and found it to be 3.2 %. It should however be noted it was determined at the beginning of my experiments and the presumption is therefore that the error of the later counts, when I had obtained more practice, is rather less.

In the later corrections of the counts, where the error was subtracted, I have reckoned with a mean error of 3.2 %. I will first present the counts, uncorrected for error (see Table I).

The first 5 refer to males (all fasting). The last 5 were females (no. 6 only, was fasting).

Table I shows the following:

Table I.

No.	Ser.	Age.	1st Day	2nd Day	3rd Day	4n Day	5th Day	6th Day	7th Day	8th Day	9th Day	10th Day	Greatest Variation	Greatest Daily Variation
1	Male	27 fasting	5.6	5.4	5.5	5.0	5.3	5.3	5.1	5.3	5.4	—	0.6 million	0.5 million
2	›	24 ›	4.6	4.3	5.2	5.0	4.6	5.4	4.0	5.0	5.0	—	1.4 ›	1.4 »
3	›	36 »	5.4	5.2	5.2	6.2	5.3	4.2	4.6	5.3	4.8	4.2	2.0 »	1.0 ›
[1] 4	›	27 ›	4.6	5.0	4.5	7.7	5.1	5.1	4.7	4.4	0.4	5.1	0.7 »	0.5 ›
5	›	29 ›	4.6	4.3	5.2	5.9	5.0	5.3	5.0	5.6	5.2	—	1.6 »	0.9 ›
6	Female	33 »	5.1	6.2	6.1	6.0	5.2	4.5	5.1	6.5	5.1	4.1	2.1 ›	1.4 ›
[2] 7	»	29 not fasting	3.3	4.1	4.1	4.2	3.9	4.3	3.7	3.2	4.0	3.3	1.0 ›	0.5 ›
8	»	23 » ›	5.2	5.2	4.3	4.9	4.4	4.3	3.8	3.8	4.6	4.9	1.4 »	0.9 »
9	›	25 › ›	4.6	4.8	4.4	4.7	4.0	4.3	4.6	4.1	4.0	4.3	0.8 ›	0.7 »
10	»	32 › ›	4.2	4.3	4 5	4.3	3.9	3.8	4.2	4.6	4.4	—	0.8 ›	0.4 »

---

[1] The amount 7.7 million in case no. 4 stands quite alone amongst the other counts and is perhaps due to an inadvertent error in pipetting. I shall therefore neglect this value and take 5.1 million as the highest number.

[2] The figures in case no. 7 are perhaps too low to regard the person in question as absolutely normal. It may be said however she has not shown any symptoms of anæmia (as giddiness, headache, lassitude etc.)

The greatest variation between 2 counts on different days was 2.0 million in men, and 2.1 million in women. The smallest variation between 2 counts on different days was 0.6 million in men, and 0.8 million in women. Variations during the day were rather lower. In 3 men (nos. 1, 4, 5) they were below a million, and in 2, above a million, the greatest being 1.4 (no. 2). In women, 4 cases (nos. 7, 8, 9, 10) showed variations of less than a million, and 1, over a million. The greatest variation was 1.4 million and the least, 0.4 million.

If we apply the correction for experimental error, we observe that variations not greater than a million can be easily explained as due to experimental error. But even when this is accounted for, there still remains, in case no. 3 a variation of about a million. In case no. 6 there is a significant variation of 1.4 million; in cases nos. 2 and 5, there is a significant variation of 0.5 million. Day to day variations however, are considerably diminished after being corrected, but table I shows that variations during the day occur up to $^1/_2$ million. In the case of nos. 7 and 10 it will be noticed the number of blood corpuscles slowly falls from a maximum, keeps steady for a couple of days at a minimum and then again rises. Whether this is fortuitous, or a characteristic of the individual concerned I must leave undecided as I have not had the opportunity of extending the counts for longer than 10 days. But there is much to say for the view that such »*periodic*» variations take place.

Resumé.

(1). The number of red blood corpuscles does not keep constant in the same individual, but varies from day to day.

(2). The greatest variation may reach 2.4 million. The greatest variation two following days, 1.4 million.

(3). When these figures are corrected for counting errors, the largest variation found on following days is about $^1/_2$ million; the greatest variation, about a million.

(4). The variations are different for each person, and they are not subject to rule. Whether the blood is taken before breakfast or about an hour after a meal seems to have little influence on the variations from day to day.

(5). There appears to be no difference between the variations in men and women.

Litterature:

1. J. F. LYON: Bluthörperzählungen bei traumatischer Anämie (Archiv für path. Anat. und Physiologie 1881. 2. SÖRENSEN: »Undersögelser over Antallet af röde og hvide Blodlegemer». Copenhagen. 3. COHNSTEIN & ZUNTZ: Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe (Archiv für die gesamte Physiologie 1888). 4. JOHANNES MÜLLER: Sitzungsberichte der Physiol- medic. Gesellschaft zu Würtzburg 1904. 5. W. REINECKE Über den Gehalt des Blutes an Blutkörperchen. Archiv für path. Anatomie und Physiologie. Halle (1889). 6. H. J. BING: Antallet af röde Blodlegemer i de forskellige Aldre og under forsk. Forhold (Ugeskr. for Læger N:o 38 1919). 7. BIE og MÖLLER: Undersögelser af normale Menneskers Blod. (Copenhagen 1913). 8. K. M. HANSEN: Erythrocyttal hos Gamle. Ugeskrift för Læger. (Copenhagen 1919). 9. HASSELBALCH & HEYERDAHL: Über einige physische Ursachen zu Schwankungen der Menge von Blutkörperchen. (Scandinavische Archiv für Physiologie 1908). 10. THAYSSEN: Ein Fall von Vaquéscher Krankheit u. s. w. Folia Hæmatologica 1921.

A Contribution from Blegdams Hospital, Copenhagen.

The Prognosis of Broncho-Pneumonia.

By

V. BIE.

During the influenza epidemics, I have frequently had the oportunity of observing how difficult it is to make any certain prognosis in broncho-pneumonia, and how incomplete our knowledge is in this respect. With the help of the hospital's case-sheets stretching over a period from July 19th 1918 to the end of July 1919, I have attempted to discover what points may be used as an aid to prognosis. I have busied myself solely with what information may be obtained by purely clinical examination of the patient.

During the interval named *1,053 patients with influenzal broncho-pneumonia were treated* (372 men, 544 women and 137 children). The diagnosis was only made when dulness, bronchial breathing and crepitations were present. Pneumonia undoubtedly existed in a number of cases where isolated areas of rales were found, but no dulness or bronchial breathing. These cases were diagnosed as bronchitis. The following remarks therefore refer to well-developed broncho-pneumonia only. The result of the autopsy is taken into account in the diagnosis as a supplement to the clinical examination.

Out of the 1,053 cases of influenzal broncho-pneumonia 234 died (93 men, 116 women and 25 children). *The percentage mortality was 25 % for men, 21 % for women, 18 % for children, or a common one of 22 % for all.* Of the 916 adults, 209 died, that is, 23 %.

The number of autopsies performed was 106. In 96 cases double pneumonia was found; in 10 cases, single.

Before dealing with the prognostic signs in uncomplicated broncho-pneumonia, I shall discuss *the influence of pregnancy and heart disease on the prognosis.*

Of the 544 women (of 15 years and over) who were treated for broncho-pneumonia, *85 were known to be pregnant.* Table A gives information about the relation between the month of pregnancy and the mortality. It shows that a large mortality is only present during the 5th to 9th months.

Table A.

Total N:o of Pregnant Women		
Month of Pregnancy	Total	Died
1	1	1
2	1	0
3	3	0
4	11	1
5	20	10
6	20	8
7	9	6
8	9	5
9	7	5
	81	**36**
Unknown	4	2
	85	**38**

Table B.

Pregnant Women who Aborted or were Delivered.		
Month of Pregnancy	Total	Died
1	1	1
2	0	0
3	2	0
4	3	1
5	4	2
6	5	5
7	3	3
8	6	4
9	5	3
	29	**19**

Table C.

Pregnant Women who neither Aborted nor were Delivered		
Month of Pregnancy	Total	Died
1	0	0
2	1	0
3	1	0
4	8	0
5	16	8
6	15	3
7	6	3
8	3	1
9	2	2
	52	**17**
Unknown	4	2
	56	**19**

The death-rate for pregnant women during these months was 52 % (34 out of 65); for all the pregnant women it was 45 % (38 out of 85), while for non-pregnant women it was 17 % (78 out of 459).

Of the 85 pregnant women 31 (36 %) had single, and 54 (64 %), double pneumonia. Since the proportion of single to double pneumonia in the 459 non-pregnant women was as 50 % to 50 %, it would seem that pneumonia in pregnant women has a decided tendency to become double-sided. Of 31 pregnant women with single pneumonia 9 died (29 %); of 54, with double pneumonia, 29 died (54 %).

The high mortality in the last half of pregnancy apparently depends upon the fact that so many of the patients aborted or were delivered during the attack of pneumonia, which is seen by comparing tables B & C. The numbers in table B show that provided abortion takes place the high mortality also comprises the 4th month of pregnancy. The mortality for all the pneumonia patients who aborted or were delivered was 66 % (19 out of 29). In the 4th to 9th months of pregnancy alone, it was 69 % (18 out of 26). The pneumonia patients whose pregnancy was not interrupted had only a mortality of 34 % (19 out of 56), which indeed was higher than the mortality for the non-pregnant women with pneumonia, as this was, as already mentioned, 17 %. Thus pregnancy, without abortion or giving birth to a child, also means a graver prognosis.

Amongst 339 women who had influenza without broncho-pneumonia, 9 were pregnant; only one of them aborted (in the 3rd month). Of the 85 pregnant women who had pneumonia, 29 aborted, that is 34 %. This proportion indicates that pneumonia provokes a tendency to abortion which is not found in association with uncomplicated influenza. It should be remarked that this tendency is not concerned with the fever because the temperature is very often higher in uncomplicated cases.

Table D.

Pregnant Women with heart disease.

Month of Pregnancy	Total	Aborted or Delivered		Neither Aborted nor Delivered	
		Total	Died	Total	Died
1	1	1	1	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	2	1	1	1	0
5	3	2	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	0	0	2	1
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
Unknown	1	0	0	1	1
	11	5	4	6	4

The still graver prognostic significance of the *association of pneumonia with pregnancy and Morbus cordis* is seen in table D, which shows that of the 11 patients who had these complications, 8 died, that is 73 %. The pregnant women suffering with pneumonia but free from heart disease, had a death rate of 41 % (30 out of 74). The difference therefore represents the influence of heart disease on the prognosis.

The table also shows that the death rate is not altered by the supervention of abortion or delivery. Heart disease in pregnant women who had pneumonia produced so severe a condition that although pregnancy was not interrupted the mortality was greater than in pregnant women who had pneumonia without Morbus cordis and who aborted or were delivered, namely 73 % against 63 % (15 out of 24).

Heart disease alone aggravates the prognosis to the same extent as pregnancy. This will be seen from the following:

Of the 96 adult patients with pneumonia on whom post mortem examinations were made 27 (28 %) had heart disease, — 13 had mitral regurgitation; 2, mitral stenosis; 3, mitral and aortic regurgitation combined; 1, aortic regurgitation; 4, acute pericarditis without any other heart lesion; 2, adherent pericardium alone; 2, hypertrophy and dilatation of the heart (one of which had a well-marked contracted kidney).

This large number of heart cases clearly demonstrates how extremely important this disease is with respect to the prognosis of pneumonia. It is more obvious still when the clinical diagnosis of heart disease is also taken into account. In the subjoined table patients with heart disease are shown, diagnosed partly by clinical examination and partly at the autopsy.

	Total	Died
Mitral regurgitation	25	15
» stenosis	8	3
» » and regurgitation	2	0
Mitral lesion and aortic »	7	3
Aortic disease	3	2
Acute pericarditis	5	4
Adherent pericardium	2	2
Chronic myocarditis	1	0
Hypertrophy and dilatation of the heart	2	2
	55	31

The table shows that of 55 patients with heart disease and pneumonia, 31 died (56 %). If we neglect the cases of acute pericarditis and adherent pericardium which gave no objective clinical signs and were only diagnosed at the autopsy,[1] the figures are, that out of 48 patients with chronic heart disease and inflammation of the lungs, 25 died (52 %), while the death rate for adults with broncho-pneumonia in the absence of heart disease was 21 % (184 out of 868).

In the preceding I have dealt with the significance of pregnancy and heart disease in determining the prognosis of pneumonia. In all those cases where *pregnancy or heart disease is absent*, it is a question of discovering whether the patient exhibits characteristics from which conclusions relating to the prognosis may be drawn.

I shall only quite shortly discuss the well-known fact that pneumonia of several lobes or a spreading pneumonia means a worse prognosis than when only one lobe is affected. I have already remarked that only 10 (9 %) of the 106 pneumonia patients on whom post mortem examinations were made, had single pneumonia, while 96 (91 %) had double. In harmony with this is the fact that of the 450 adults with single pneumonia diagnosed during life or post mortem, 44 (10 %) died, but of 466 with double pneumonia 165 (35 %) died. Of the 44 deceased patients with single pneumonia, only 21 were uncomplicated.[2]

Patients with *single pneumonia* were therefore favoured with a relatively good prognosis, particularly if they were not pregnant nor had Morbus cordis, nor any other complication which causes a worse prognosis in broncho-pneumonia.

The difficulty lies thus in estimating the prognosis in *double pneumonia*. The most important points to be taken into account are the presence of certain *toxic phenomena — jaundice and albuminuria — as well as the condition of the temperature, pulse and respirations*.

---

[1] One of the patients with adherent pericardium aborted; at the post mortem examination of the other one, perihepatitis and chronic pleurisy (PICK's disease) were found in addition to a completely adherent pericardium.

[2] 3 (in addition to the pregnant woman mentioned below) had Morbus cordis, 1 had cirrhosis of the liver with ascites, 1 suffered with adiposity, 7 had pleurisy (in 2 of them an exudate was found), one of them also had erysipelas, 9 were pregnant in the 6th to 9th month (4 of them were delivered), 1 had Morbus cordis as well as being pregnant, 1 was in the puerperium.

That pregnancy especially made for a worse prognosis in single pneumonia has been pointed out. The mortality of the pregnant patients with single pneumonia was 29 %; with double pneumonia 54 %.

23 patients (13 men and 10 women) had *jaundice*, and 9 of them (39 %) died. The mortality of these pneumonia patients with jaundice was therefore greater than for the total number of adult patients, the latter being 23 %. Icterus in a pneumonia patient is consequently a bad prognostic sign, but not so adverse, it seems to me, as might be expected at first, considering that this symptom signifies a severe intoxication.

Albuminuria was found chiefly in influenza patients who also had pneumonia (in 29 % of them), but in only 4 % of those free from pneumonia (it will be remembered a large number of these had bronchitis or small patches of broncho-pneumonia). Of the pneumonia cases with albuminuria, 35 %[1] died; of those without albuminuria 12 % died. Albuminuria arising in the course of an attack of broncho-pneumonia is therefore a very bad prognostic sign.

There was a particularly favourable opportunity to investigate the prognostic value of the *temperature, pulse and respirations*, since the hospital had received a number of severe cases of pneumonia in a short space of time, so that it is certain the intensity of the disease did not change while the enquiry was being made. I have used the notes of the adult patients who were admitted during October and died of uncomplicated pneumonia (7 patients who aborted or were delivered, 1 who was in the puerperium, 1 who had an empyema, and 1 who got phlebitis and hemiplegia, being excluded). The number of these patients who died and whose notes I have employed, was 40. As a comparison I have taken the notes of 40 adult patients with uncomplicated double pneumonia who were admitted between the 12th and 19th of October and discharged cured. I chose October in order to obtain the largest number to deal with, as there were 233 influenza cases with pneumonia admitted during this month.

What I wanted to discover was whether there were sufficiently distinct differences in the conditions of the temperature, pulse and respirations of some or all the patients of these two groups, to enable one to give a fairly accurate prognosis either early or late in the course of the disease.

I shall not waste much time over the fact that a falling temperature, decreasing pulse and respirations and a good quality of pulse, are favourable prognostic signs, as everybody knows this.

---

[1] This number is too low because many pneumonia patients died so rapidly that there was not an opportunity of examining the urine.

When the disease has reached this stage it is easy to make the prognosis. The difficulty is in the early stage of the attack while the temperature is continuous or rising. In the long run however, it may be said that so long as the patient survives the first few days the prognosis is relatively good, since the duration of the disease in the fatal cases was short as a rule, as will be seen from the accompanying table of the 40 deaths referred to above.

N:o of days in hospital[1]	2	3	4	5	6	7	8	9	13
N:o of deaths	7	7	4	8	6	3	3	1	1

What are required therefore, are *prognostic signs which are already present when the patient is admitted to hospital, or shortly afterwards.*

The first question to be considered is whether *the temperature on admission* is so different in the two groups that it may be used for the purpose of prognosis.

In the following table I have recorded the temperatures of the patients on admission. The number of patients out of each of the two groups of 40, who had the temperature named, is given.

Temperature on admission	Cured	Died	Temperature on admission	Cured	Died
41.0°	1	0	38.5—38.9	3	4
40.5—40.9	5	9	38.0—38.4	3	2
40.0—40.4	14	13	37.5—37.9	0	1
39.5—39.9	3	8	37.0—37.4	0	0
39.0—39.4	10	3	36.5—36.9	1	0

The highest temperature (41.0°) was observed in a patient who got well. The lowest temperature (37.9°) was in a patient who died (a man of 27 years); the following morning it was 38.7°. The patient died the same evening.

On the whole it is clear from the table that no conclusion relating to the prognosis can be drawn from the height of the temperature on admission.

It might be thought *the relation of the morning to the evening temperature* would afford some information, in that if it were higher than that of the previous evening a bad prognosis would be indicated and vice versa.

---

[1] The days of admission and death are included.

The average morning remission however was about the same in the deceased and the cured.

Morning Temperature Remission.

	Deceased Patients	Cured Patients
1st day	0.2° C.	0.2° C.
2nd ›	0.6° C.	0.6° C.
3rd ›	0.3° C.	0.3° C.
4th ›	0.1° C.	0.6° C.

A rise in the morning temperature as compared with the previous evening temperature was found in the following cases:

Died	Average Rise of Temperature	Cured	Average Rice of Temperature
1st day. 11 out of 37[1]	0.8° C.	1st day. 9 out of 40	0.5° C.
2nd › 6 › › 28[1]	0.2° C.	2nd › 7 › › 40	0.5° C.
3rd › 8 › › 25[1]	0.6° C.	3rd › 10 › › 40	0.6° C.

The figures show that no conclusion can be drawn from the relation of the two temperatures.

I may add that a steadily rising, remitting temperature was not to be found in any of these 40 patients who died, and continuous fever or a remitting temperature with a horizontal axis of the curve was observed only in 4 cases. All the other patients' temperatures were irregular or fell by lysis until death ensued.

A final rise — the last temperature taken being higher than the last but one — took place quite frequently, namely in 14 cases out of the 40. In 4 of the 14 cases the rise was however only 0.1° or 0.2° C. This phenomenon was not prominent enough to affect the mean temperature. The mean temperature on admission was 39.8°, the last morning temperature taken was on an average, 39.7° and the last evening temperature taken, on an average, 39.8°. The rise has only slight value in judging the prognosis. As the temperature very often is irregular, it can seldom be told, in a single case, whether the rise is terminal.

On the whole these temperature curves demonstrate little more than that a constantly falling temperature indicates a good prognosis, while it is impossible to give a prognosis when the temperature is continuous or irregular.

---

[1] The remainder of the 40 patients were dead at this date.

Much more light is thrown upon the matter by an investigation of the pulse and respiration.

In discussing *the pulse* I am not taking its quality into account. *Even as early as the day of admission the pulse frequently gives rather more valuable information than the temperature.* The following table makes this plain.

Pulse frequency	Not known	60—69	70—79	80—89	90—99	100—109	110—119	120—129	130—139	140—149	150—159
Died . .	3	0	1	4	7	9	6	5	2	2	1
Cured . .	0	2	1	6	10	8	5	7	0	1	0

Of those patients that died 5 had a pulse of over 130 on admission, but only one of those that survived. A pulse of under 100 on admission was observed in 19 of the patients who were cured, but only in 12 of those that died.

The slow pulse is not necessarily dependent upon the temperature. In one of the patients who had a pulse of 60, the temperature at the same time was 39.9.

Those that died, had a relatively rapid pulse on admission, irrespective of their temperature. Those that had a temperature of 40.5° and over, had an average pulse of 109, while those that had a temperature of 38.9° and under had an average pulse of 110.

On the contrary, cases that got well had a relatively slow pulse on admission, viz. 100 on an average, with a temperature of 40.5° and over; and 95 on an average when the temperature was 38.9° and under.

A slow pulse is therefore a good prognostic sign, and a rapide pulse a bad one, irrespective of the temperature.

The presence of *a final increase in the pulse rate* was unmistakable in a number of the patients, as is evident from the table where I have given the difference between the pulse rate on admission and the last time it was taken before death. Those patients in which the latter was the higher are placed under the sign +, and when the reverse was the case, under the sign —.

	÷	÷	÷	+	+	+	+	+	+	+
rate rence	20 to 29	10 to 19	0 to 9	0 to 9	10 to 19	20 to 29	30 to 39	40 to 49	50 to 59	60 to 69
of patients	1	3	3	7	3	4	5	5	1	2

In 17 of the 34 patients the pulse rate was therefore at least 20 beats quicker when finally taken than on admission. The mean pulse rate just before death was 127; on admission, 108. Rise in the pulse rate on the last or two last days before death was observed in 19 out of the 34.

The most useful information about the prognosis is given by the state of *the respiration.*

A final increase in the respiration rate took place in 17 out of 36 cases. The last taken respiration rate was on an average 44; on admission the average was 36.

The subjoined table shows *the respiration rate of the 80 patients when admitted to hospital.*

Respiration Rate	Total N:o of patients	Died	Cured	% Deaths
Unknown	2	2	0	
12	1	0	1	0
15 to 19	3	1	2	33
20 › 24	17	10	7	59
25 › 29	11	3	8	27
30 › 34	14	3	11	21
35 › 39	14	7	7	50
40 › 44	11	9	2	82
45 › 49	2	2	0	100
50 › 54	1	0	1	0
55 › 59	1	0	1	0
60 › 64	1	1	0	100
65 › 69	0	0	0	0
70 › 74	1	1	0	100
76	1	1	0	100
	80	**40**	**40**	

The table shows clearly of what importance the respiration rate is in prognosis. *The majority of the patients (29 out of 46 = 63 %) who had a respiration rate of 34 and under on admission, got well, while half of those with a rate of 35 to 39 died, and lastly the majority (14 out of 18 = 78 %) of those who had a rate of 40 and over also died.*

A respiration rate of 40 and over therefore has a relatively bad prognostic significance, and a rate of 35 and under, a relatively good one.

Respiration Rate	Total N:o of Patients	Died	Cured	% Deaths
Unknown	2	2	0	
12	1	0	1	0
19 and under	4	1	3	25
24 »	21	11	10	52
29 »	32	14	18	44
34 »	46	17	29	37
39 »	60	24	36	40
40 and over	18	14	4	78
45 »	7	5	2	71
50 »	5	3	2	60
55 »	4	3	1	75
60 »	3	3	0	100
65 »	2	2	0	100
70 »	2	2	0	100
76 »	1	1	0	100

In order to ascertain whether the examination of more extensive material would reinforce what has been found in these 80 patients, I investigated *the respiration rate in all our adult pneumonia cases,* partly on admission and partly next morning. The result is given in the two tables below.

Single Pneumonia.[1]

Respiration Rate	On Admission				Next Morning			
	Total	Died	Cured	% Deaths	Total	Died	Cured	% Deaths
14	0	0	0	0	1	0	1	0
15 to 19 . .	24	2	22	8	39	1	38	3
20 » 24 . .	149	9	140	6	155	4	151	3
25 » 29 . .	43	3	40	7	39	5	34	13
30 » 34 . .	53	3	50	6	55	5	50	9
35 » 39 . .	26	6	20	23	24	7	17	29

---

[1] I have been through the notes of 450 adult patients with single pneumonia and 466 with double. As will be noticed the respiration rate was not included in the notes of all of the cases. During the night after admission 4 patients with single pneumonia and 13 with double pneumonia died.

Respiration Rate	On Admission				Next Morning			
	Total	Died	Cured	% Deaths	Total	Died	Cured	% Deaths
40 to 44 . .	18	5	13	28	13	6	7	46
45 » 49 . .	5	3	2	60	1	1	0	100
50 » 54 . .	2	1	1	50	4	2	2	50
55 » 59 . .	2	1	1	50	1	1	0	100
60 » 64 . .	0	0	0	0	1	1	0	100
65 » 69 . .	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	2	1	1	50
	322	**33**	**289**		**335**	**34**	**301**	

Looking at the table of the 322 cases of *single pneumonia* it will be seen that nearly half (46 %) had a respiration rate of 20 to 24 on admission that is to say only a slight increase. Only 8 % of them had a rate of 40 and over. Of the 269 patients whose

Double Pneumonia.

Respiration Rate	On Admission				Next Morning			
	Total	Died	Cured	% Deaths	Total	Died	Cured	% Deaths
12 to 14 . .	1	0	1	0	1	0	1	0
15 » 19 . .	20	7	13	35	14	2	12	14
20 » 24 . .	88	21	67	24	119	25	94	21
25 » 29 . .	59	15	44	25	45	9	36	20
30 » 34 . .	69	16	53	23	88	30	58	34
35 » 39 . .	50	17	33	34	44	12	32	27
40 » 44 . .	48	27	21	56	34	21	13	62
45 » 49 . .	7	7	0	100	17	10	7	59
50 » 54 . .	5	4	1	80	5	5	0	100
55 » 59 . .	6	4	2	67	2	2	0	100
60 » 64 . .	7	6	1	86	5	5	0	100
65 » 69 . .	0	0	0	0	1	1	0	100
70 » 74 . .	2	2	0	100	0	0	0	0
75 » 79 . .	1	1	0	100	0	0	0	0
80	0	0	0	0	1	1	0	100
	363	**127**	**236**		**376**	**123**	**253**	

respirations on admisson were 34 and under, only 17 (6 %) died; of the 44 with respirations of 35 to 44, 11 (25 %) died. Only 9 had respirations of 45 and over, 5 (56 %) of whom died.

That 84 % of the patients with single pneumonia had a respiration rate of at most 34, thus corresponds with the fact that their mortality was comparatively low, namely 10 %.

The 363 cases of *double pneumonia* are more evenly distributed over the several columns than the single pneumonia cases, as far as the group »40 to 44». They resemble roughly the 80 cases during October, discussed previously, since a respiration rate of 40 and over was a bad prognostic sign, and a rate of under 40 was a relatively good one. Of the 76 patients who on admission had a rate of 40 and over, 51 (67 %) died; of the 287 patients with a rate of 39 or under, 76 (26 %) died.

That 21 % of these cases had a respiration rate of at least 40 on admission, corresponds thus with the fact that the mortality for patients with double pneumonia was high (35 %).

The respirations therefore had the same prognostic significance in patients with single as in those with double pneumonia, but the mortality for those with single pneumonia was decidedly lower than for those with double. It was, for example, for single pneumonia 6 % and 28 % corresponding to respirations of 30 to 34 and 40 to 44 respectively, while the similar groups of patients with double pneumonia had a mortality of 23 % and 56 %.

The great prognostic value of the respiration rate in comparison with the pulse rate and especially the temperature is intelligible. A rise of temperature is the organism's reaction against a foreign substance, which is perhaps not identical with the substance or substances that act as toxins towards it, and besides it should be noted the increased temperature as a rule does not cause death. It can therefore be understood it is difficult to draw trustworthy conclusions from the temperature reaction. As regards the pulse rate, it must not be forgotten that it is dependent upon several factors, e. g. increase of temperature, paralysis of the blood vessels, influence of toxins, and the condition of the heart. It seems to me quite reasonable to expect that the p lse rate, which is the result of the interplay of these factors, lends itself only to a restricted extent as a basis for prognostic conclusions.

The conditions influencing the respiration rate are more easily perceived. It is, in part, dependent on the healthy functioning of the heart but it is doubtless right to assume that it is largely determined by the extent of the pneumonia. In other words it is governed mainly by the two conditions which decide the course of the disease. It is thus intelligible that it is particularly suited to form the basis of prognostic conclusions.

It is naturally of great interest to know whether the results elucidated here can be applied to other kinds of pneumonia than the influenzal type. I am unable to state definitely whether this is so with respect to jaundice, albuminuria, temperature and pulse rate, because these symptoms are toxic, and may therefore be expected to vary with the different infections. However there is reason to believe, that the conclusions to be drawn from the extent of the pneumonia (whether affecting one or both lungs), from complications which increase the work of the heart (pregnancy, Morbus cordis), and from the respiration rate (which is chiefly dependent on the extent of the pneumonia and the capacity of the heart), must be the same whatever the etiology and anatomical conditions of the pneumonia may be. In the case of croupous pneumonia this reasoning is all the more justified since the influenzal variety resembles it so much that it is impossible to distinguish them clinically.

From the medical clinic of the Copenhagen University.
Professor KNUD FABER.

Systematic examination of the blood in hemorrhagic diathesis.

By

H. C. GRAM.

By hemorrhagic diathesis we understand an increased tendency to bleed, which causes seemingly spontaneous hemorrhages or hemorrhages out of proportion to the provocative cause (cuts, bruises, ulcerations, increase of blood-pressure).

The cause of a hemorrhagic diathesis may lie in the state of the blood-vessels or in an imperfect hemostasis due to alterations in the blood. The more brittle the vessels are or the more the hemostatic function of the blood is impaired, the slighter the provocative cause needs be, till at last we have the apparently spontaneous hemorrhages.

In this connexion I may call attention to the fact, that a petecchial rash in infectious diseases (e. g. meningitis) may be caused by bacterial emboli, which destroy the vascular wall, though the mechanism of an infectious purpura may be quite different (cfr. examples 4 A I & II in this paper). The former sort of hemorrhages possibly should not be classed as a hemorrhagic diathesis.

An imperfect hemostasis may theoretically be brought about in the following ways:

1) Protracted coagulation-time
    a) due to an augmented anti-thrombin content of the blood,
    b) due to a real or functional calcium-deficit,

c) intrinsical changes in the properties of the prothrombin,
d) a low platelet-count.

2) Low platelet-count,
acting partly through the consequent protraction of the clotting, but mainly through the reduction in the mechanical hemostasis effected by the agglutinating platelets.

3) Reduction of the fibrinogen to extremely low values, which would make the clot deficient in firmness. Also in these cases the agglutination of the corpuscles is reduced, and this may make the thrombus-formation more difficult.

In order to study the variations in these factors a number of procedures have been indicated by various authors. In this place however I shall mainly describe the methods, which I use in ordinary routine work.

1. Antithrombin-excess.

In order to study the influence of this factor one may use a method elaborated by Howell (1). For ordinary clinical purposes this — involving as it does the use of pure thrombin solutions — is too complicated and not very satisfactory. It may in my opinion be omitted without serious disadvantage.

2. Calcium-deficit.

The Lee & White (2) Ca-in-vitro test may be used. To one of two broad flat-bottomed test-tubes add 3 drops of a 1 % solution of crystalline calcium chloride, and then to each 1 ccm of veinous blood. Both tubes are inclined to the horizontal plane every thirtieth second, and the time after which the surface in each of the tubes stiffens is noted. If only a comparison showing the effect of calcium-addition is intended a waterbath of constant temperature is not needed.

Pronounced abbreviation (>2 minutes) of the clotting-time in the tube containing extra calcium is considered a proof of calcium-deficit. Positive results have been reported by Hess (3) in one case of sporadic »hemophilia»(?) with a real calcium deficit and in cases of jaundice of long duration (functional deficit) by King, Bigelow & Pearce (4).

Only rarely I have been able to demonstrate this functional calcium-deficit in jaundice, but then also no pronounced icteric hemorrhage has as yet come under my observation.

3. Coagulation-time of optimally recalcinated plasma.

The use of citrated plasma (after HOWELL's (5) principle) will give a reliable idea of the variations in the clotting-time of the blood, cases of calcium-deficiency of course being excepted.

Technic (GRAM) (6).

In an OLUF THOMSEN (7) tube (5 ccm centrifuge tube divided into gradations of 0.1 ccm) 0.5 ccm 3 % sodium citrate is measured off. One then adds by veinpuncture with a wide needle some 4.5 ccm blood. The citrate and blood is mixed by inversion and the blood adhering to the top of the tube is wiped off with a piece of filtering paper.

One then awaits the settling of the corpuscles, which takes place more or less quickly depending upon the quantity of fibrinogen in the plasma and the cell-volume-percentage. (GRAM) (8).

When the sedimentation has proceeded sufficiently one draws off with a pipette four times 0.1 ccm citrated plasma,[1] placing this in four miniature (10 mm wide) test-tubes, which are placed into corresponding holes in the cork of a ½ L. unsilvered Dewar-flask filled with water 37° C. hot.

To each test-tube one adds successively 9—8—7 and 6 drops of a 0.9 % solution of sodium chloride and then — starting the stop-watch — in the same order 1—2—3 and 4 drops of a 1 % solution of $CaCl_2, 6H_2O$. Every 30th second the flask is inclined to the horizontal plane till the diluted plasma in one of the small tubes stiffens.

The time lapsed (the coagulation-time) when sedimentation plasma from normal persons is used varies between 3 and 6 minutes. For particulars concerning the results obtained with centrifuged plasma the papers quoted above should be consulted.

Protractions of the »coagulation-time» beyond 6 minutes are found:

1) in hemophilia
2) in cases with extreme reduction in the number of platelets (Vide infra).

---

[1] If the settling of the corpuscles is very slow (healthy men and polycythemia) this may cause difficulties. In such cases one may either use only two tubes recalcinating with one and two drops of calcium-chloride (1 %), or one may shake the blood up, using four times 0.1 ccm citrated blood and recalcinating with ½ % calcium chloride solution.

4. Platelet-count.

This is carried out by the method of Oluf Thomsen (7) on the same specimen of citrated blood which is used for the determination of the clotting-time.

Technic (see also Gram (9).)

Await settling of corpuscles in citrated blood and draw off a small quantity (for instance 25 cmm) citrated plasma containing the platelets in a stabile, homogenous suspension. Dilute 20 times (+ 475 cmm) with 0.9 % NaCl to which a minimal quantity (2 drops per 100 ccm) of formalin has been added. Shake and place a drop in an ordinary Thoma-cell, counting 5 large squares after half an hour. The number of platelets found in 5 large squares represents the number of platelets in thousands per cmm undiluted citrated plasma.

The number of platelets per cmm blood is then calculated by the formula:

$$P_b = \frac{(Vcb - P) \cdot Pcp}{Vcb - C}$$

P_b = Platelets pr. mm^3 blood.
Pcp = Platelets pr. mm^3 citrated plasma.
Vcb = Volume of citrated blood (ccm).
P = Precipitate of cells (ccm).
C = Volume of citrate (0.5 ccm).

The volume of the cells is ascertained by centrifuging for 90 minutes with a separator doing 3,000 revolutions a minute. The citrate solution used is isotonic and the results — when certain precautions are taken — will tally with those obtained with the hematocrite.

However it may be difficult to get access to a suitable centrifuge, wherefore it is fortunate that the necessary calculation may be carried out by using the hemoglobin percentage as a measure for the cell volume; these two values will show corresponding variations both in normal persons and in persons suffering from pernicious anemia. The divergence found in chlorosis is too slight to influence the calculation.

The platelet-count may then with sufficient accuracy be calculated by multiplying the number in 1 cmm citrated plasma with one of the constants found in the following table.

Table 1. Constants for calculation of platelet-count.

Hb %[1]	Constant	Hb %	Constant
110	0.59	50	0·87
105	0.61	45	0.90
100	0.63	40	0.92
95	0.65	35	0.94
90	0.68	30	0.97
85	0.70	25	0.99
80	0.73	20	1.01
75	0.75	15	1.04
70	0.78		
65	0.80		
60	0.82		
55	0.84		

The number of platelets in normal persons varies between 200,000 and 550,000 per cmm, the majority showing counts between 300 and 500,000.

A number of platelets lower than 200,000 is found:

1) In pernicious anemia
2) In aplastic anemia
3) In lymphatic leucemia
4) *Rarely* in myeloid leucemia
5) In genuine idiopathic purpura
6) During some infectious diseases (often in influenza-pneumonia and enteric fever, rarely in other infectious diseases).
7) Sometimes in chronic diseases of the liver and spleen.

5. Fibrin.

The percentage of fibrin in plasma and blood may be determined with great accuracy on citrated plasma won from the citrated blood specimens used for the above-mentioned tests. (GRAM) (8).

After drawing off »sedimentation-plasma» for platelet-count and clotting-time determination centrifuge specimen for 90 minutes (vide supra) in order to determine cell-volume and obtain a clear, cell-free plasma. Draw off 2 ccm of this citrated plasma and put into a cylindrical 50 mm wide beaker-glass. Add 9 ccm 0.9 % NaCl and 2 ccm 1 % $CaCl_2$, $6H_2O$ and leave in thermostat at 37° C. for 1 ½ hour. Incline beaker-glass over 8 layers of common filtering paper. The clot then slides out forming a jelly-like cake on the paper. After a few minutes all water is absorbed leaving a shiny round membrane, which may easily be detached with a glass-rod when the paper is thrown into water.

---

[1] 90 % Hb. = 5 millions normal corpuscles per cmm = 42 % cell-volume.

Wash the detached fibrin-membrane in distilled water for 10 minutes, in absolute alcohol for 5 minutes and in ether for another 5 minutes.

Grip the dehydrated lump with a wire-pincer of known weight and leave to dry in thermostat. Weigh the fibrin (from 2 ccm citrated plasma) on analytical or fine torsion balance.

The calculation of the fibrin-percentage in blood and plasma takes place after the following formulæ.

$$1) \quad F_b = \frac{(Vcb - P) \cdot 100 \cdot Wf2}{(Vcb - C) \cdot 2}$$

F_b — Fibrin % in blood
Vcb — Volume of citrated blood (ccm)
C — Volume of citrate (0.5 ccm)
Wf2 — Weight of fibrin from 2 ccm citrated plasma (grammes)
P — Cell-precipitate (ccm)

$$2) \quad F_p = \frac{(Vcb - P) \cdot 100 \cdot Wf2}{(Vcb - C - P) \cdot 2}$$

The latter value i. e. the fibrin-percentage in plasma is the one, which it is important to know, since in uncomplicated anemia and polycythemia this is kept fairly constant.

The fibrin-content of 100 ccm pure plasma in normal men has been found to vary between 0.20 and 0.36 and about 0.27 %, while the variation in normal women lies between 0.21 and 0.38 with an average of 0.29 %.

The fibrin-content of the plasma is found increased in all cases in which proteid foreign to the blood is introduced into the circulation (infectious diseases, malignant tumours, nephritis, pregnancy etc.).

A fibrin-deficiency is only met with in some cases of extreme degeneration of the liver. While I have never personally met with a case in which a hemorrhagic diathesis might be ascribed solely to this cause, I have no doubt that this may be the case, e. g. in acute intoxications with phosphorus or chloroform and acute yellow atrophy of the liver.

An idea of the fibrinogen-content of the plasma might however be obtained by observing the velocity of sedimentation of the corpuscles, when the cell-volume or hemoglobin percentage is known. For this single purpose however the tubes used by FÅHRÆUS (10) might be more practical than the observation in the short OLUF THOMSEN tubes as used by me.

Still the former do not allow an analysis for fibrin or cell-volume and are less handy.

As yet I am not prepared to give a table suitable for this purpose.

Besides the tests already described I shall mention two methods which — while not being based on an examination of the blood — tend to unveil a latent hemorrhagic diathesis. It must be remembered that a latent hemorrhagic diathesis may be present, though no clinical symptoms will appear, that is if there is no provocative cause, as for instance in many cases of pernicious anemia.

1. **The bleeding-time** (DUKE) (11). If a small incision is made in the lobe of the ear and the blood is wiped off with a piece of filtering-paper every 30th second, the bleeding should stop within 4 minutes. A guarded knife with a tip 2 mm long should be used.

A protraction of the bleeding-time is found, when the platelet-count is low, sometimes also when the fibrin-percentage is extremely reduced or when the blood-pressure is high. In hemophilia the bleeding may stop within the normal time-limit, though there is a tendency to renewed hemorrhage at the least possible touch.

2. **The capillary resistance test** (HESS) (12). If a sling is put round the arm so as to produce a marked stasis and is left on for 3 minutes, small petecchiæ will in some cases appear on the forearm. This phenomenon may be positive in arteriosclerosis and also sometimes in cases with a reduced platelet-count. It is not absolutely certain that the capillaries need be more brittle than ordinarily in order to give positive results; possibly a few capillaries may always burst under the given circumstances, though the resulting hemorrhage is only visible in cases, where the promptness of the hemostasis is lessened

At the end of this paper I shall give the following instances illustrating the various types of hemorrhagic diathesis.

1. Hemorrhagic diathesis due to vascular degeneration and high blood pressure.

1. *Nephritis chr. Hypertensio. Apoplexiæ seq.* 65 years, male. The patient suffers from chronic nephritis and hemiplegia of the

right side. Blood-pressure 185 mm Hg. On being allowed to rise he develops a petecchial exanthema on the right leg. A similar rash comes out immediately after measuring the blood-pressure on the left arm.

Special examination 12/4:

Capillary resistance test +. Platelets 339,000 per cmm. Coagulation-time 5 minutes. Fibrin % in plasma 0.47.

2. Hemorrhagic diathesis due to unknown causes (emboli?).

I. *Peliosis rheumatica.* 33 years, male.

3 days before examination suddenly fever, rheumatic pains and eruption of small petecchiæ on forearms and shins. No tendency to bleed excessively from skin-cuts.

Examinations shows numerous flea-bite-like petecchiæ on trunk and extremities. Swelling and tenderness of wrist- and knee-joints. No external hemorrhages.

Special examination 18/2:

Capillary-resistance-test —. Platelets 549,000 per cmm.

Coagulation-time 4 minutes. Fibrin % in plasma 0.55.

3. Hemorrhagic diathesis due essentially to deficient coagulation.

I. *Hemophilia.* 15 years, male.

Several cases of hemophilia in mother's family. History of protracted hemorrhages from slight causes. Admitted for hemarthron of the left hip-joint. At the moment of the examination of the blood no hemorrhage. No anemia.

Special examination 23/4:

Bleeding-time 2 minutes. Ca-in-vitro test $\begin{cases} + \text{Ca: } 34 \text{ min.} \\ - \text{Ca: } 30\,^1/_2 \text{ min.} \end{cases}$

Platelets 402,000 per cmm.

Coagulation-time 16 minutes.

Fibrin % in plasma 0.40 %.

4. Hemorrhagic diathesis due to platelet deficiency.

A. Infectious diseases.

I. *Tuberculosis pulmonum. Purpura.* 39 years, male.

For six month cough, expectoration and fever. + T. B. A week before the examination of the blood eruption of large purpura-spots on the skin.

Slight hæmaturia. Stethoscopy of the lungs shows extensive cavernous phthisis.

Special examination 4/6:

Platelets 11,000 per cmm. Coagulation-time 11 $^1/_2$ minute.

Fibrin % in plasma 0.50.

II. *Influenzal pneumonia.* 26 years, male.

5 days before examination suddenly taken ill with fever. Later on stitch in the left side. Stethoscopy of the lungs shows signs of pneumonia in the left lower lobe.

Repeated, very profuse epistaxis.

Special examination 4/2:

Platelets 139,000 per cmm. Coagulation-time 6 minutes.

Fibrin % in plasma 0.51.

B. Diseases of the blood.

I. *Pernicious anemia.* 45 years, female.

Increasing pallor and lassitude during the last year. Pale, slightly subicteric. Achylia. Blood-changes typical of pernicious anemia. Pronounced tendency to bleed from skin-cuts.

Special examination 6/3:

Bleeding-time 10 minutes. Platelets 66,000 per cmm.

Coagulation-time 8 minutes. Fibrin % in plasma 0.29.

II. *Lymphatic leucemia.* 27 years, male.

For some months increasing lassitude with symptoms of a hemorrhagic diathesis. Violent and protracted hemorrhage after extraction of a tooth. Repeated times epistaxis. Pale, with intumescence of the regional glands.

Blood-changes typical of lymphatic leucemia.

Special examination 17/8:

Bleeding-time >10 minutes. Platelets 7,000 per cmm. Coagulation-time 9 $^1/_2$ minute. Fibrin % in plasma 0.30.

C. Idiopathic purpura.

I. *Idiopathic purpura.* 4 years, male.

Measles a few months before the examination. Since then several crops of a purpuric rash.

Large sugillations and smaller petecchiæ on trunk and extremities.

Tendency to bleed from skin-cuts.

Special examination 29/4:

Platelets 21,000 per cmm. Coagulation-time 9 minutes. Fibrin % in plasma 0.31.

D. Chronic disease of the liver.

I. *Icterus. Ascites. Cirrhosis hepatis?* 45 years, female.

Denies abuse of spirits. In the last years dyspeptic symptoms, slight jaundice and distension of the abdomen. Enormous ascites. Liver not palpable. Moderate jaundice. Irregular fever. Plasma-colour 13. (Meulengracht.) Tendency to protracted bleeding from skin cuts.

Special examination:

Bleeding-time 6 1/2 minute. Platelets 87,000 per cmm. Coagulation-time 7 minutes. Ca-in-vitro test: The tube containing extra calcium takes one minute *more* to clot. Fibrin % in plasma 0.26.

5. Example of a hemorrhagic diathesis which may be partly due to fibrinogen deficiency, though the principal cause must be sought in a low platelet-count.

I. *Decompensated mitral stenosis. Cardiac cirrhosis of the liver.*

During the last three years cardiac symptoms, lately pronounced decompensation. Cyanotic and subicteric. Edema of the lungs and hypostasis. Enlarged liver and ascites. Post-mortem shows cirrhosis and fatty degeneration of the liver. Very violent and protracted epistaxis with serious blood-loss on the 15th November. The hemorrhage has to be stopped by tamponade and adrenalin.

Special examination 17/11:

Platelets 110,000. Coagulation-time 6 1/2 minute.

Fibrin % in plasma 0.14 (Complete coagulation of fibrinogen verified by control with serum).

Summary.

A technic for determining the coagulation-time, the platelet-count and the fibrin-percentage in plasma on one single specimen of citrated blood is described. Also methods for studying the calcium-factor, the bleeding-time and the capillary resistance are described.

The changes of these factors in various diseases are discussed, and instances of the various types of hemorrhagic diathesis are given.

Bibliography.

1. HOWELL. American journ. of physiol. 1911 XXIX 187. 2. LEE & WHITE. American journ. med. sc. 1913 CXLV 495. 3. HESS. Bull. Johns Hopkins hosp. 1915 XXVI 372. 4. KING, BIGELOW & PEARCE. Journ. exp. med. 1911 XIV 159. 5. HOWELL. Arch of int. med 1914 XIII 76. 6.* GRAM. Bull. Johns Hopkins hospital 1920 XXXI 364.[1] Short reports on the same subject: Compt. rend. soc. biol. 1920 LXXXIII 1163. Ugeskrift f. læger 1920. June 3'. 7. THOMSEN. Acta med. scand. 1920 LIII 507 Short reports on the same subject: Compt. rend. soc. biol. 1920 LXXXIII 505. Hospitalstidende 1919 n:r 6. 8. GRAM. Studier over fibrinmængden i menneskets blod og plasma etc. Academical treatise. Copenhagen 1921. (With an English summary). Papers on the same subjects: Compt. rend. soc. biol. 1921. Arch. of int. med. 1921. Journ. of biol. chem. 1921. 9. GRAM. Acta med. scand. (English) 1920 LIV 1 & Arch. of int. med. 1920 XXV 325 & Compt. rend. soc. biol. 1920. LXXXIII 714 & Ugeskrift for læger June 3 1920. 10. FÅHRÆUS. The suspension stability of the corpuscles. Acta med. scand. 1921. 11. DUKE. Journ. Am. med. ass. 1910 LV 1185. 12. HESS & FISH. American journ. diseases of children 1914 VIII 386. 13. HURWITZ. American journ. med. sc. 1917 CLIV 689. (Bibliography and review of previous work on this subject).

---

* I beg to draw attention to the following typographical errors in this paper:

1. Page 364, second column, fourth paragraph should read: About 4.5 ccm of blood are taken with a curved needle into a centrifuge tube divided into tenths of a ccm and containing 0.5 ccm of 10 per cent sodium citrate solution. After standing for about an hour the corpuscles will have sedimented — excepting in cases of polycythæmia — so as to allow one to draw off 0.1 ccm of plasma for each of the four miniature test-tubes which have previously been inserted into the holes in the cork of the Dewar flask.

2. Page 365, second column, second paragraph, fourth line should read: If instead of a 10 per cent solution a 3 per cent solution of citrate is used, the recalcination must be 1, 2, 3 and 4 drops.

(Clinique médicale de Lund; professeur: K. Petrén.)

Sur la question de l'étiologie et de la pathogénie de la sciatique.

Par

KARL PETRÉN, professeur, et **EDITH OTTERSTRÖM**, interne à la clinique.

Il y a un certain nombre d'années j'ai fait (Petrén) une communication[1] sur une forme de sciatique qui à cette date n'avait pas encore été signalée et qui se caractérisait par ce fait que la douleur à la pression réside non pas dans le nerf, mais dans le muscle fessier. A cette occasion j'emettais l'opinion que dans la sciatique l'affection initiale pourrait bien être cherchée dans les muscles, le nerf ne se trouvant intéressé que secondairement. Peu aprês Yawger[2] adopta cette théorie. Autant que je sache, une conception fort semblable s'est répandue ces derniers temps. Récemment Helweg[3] a pris partie en sa faveur et s'est livré à une étude approfondie du menage musculaire qu'il croit être la cause de cette affection. Par contre, ne voyant plus que cette étiologie et systématisant la conception à outrance, il a voulu expliquer tous les symptômes de la sciatique et dans tous les cas par une affection musculaire ce qui est manifestement faux.[4]

---

[1] Rev. of Neur. and Psych. May 1909 et Rev. de médecine T. 30, n:o 9, 1910.

[2] Univ. of Pennsylvania medic. Bullet., Vol. 23, n:o 7, 1910, Sep.

[3] Ischias. Thèse pour l. doct., Copenhagen, 1920.

[4] Ainsi Helweg affirme que la douleur à la pression n'aurait jamais son siège dans le nerf mais dans la musculature et que par suite la douleur à la pression ne renderait jamais dans le nerf sciatique poplitée externe à place où il s'enroule autour du col du péroné. Cette opinion schématique est naturallement fausse et dans ces derniers temps (après la publication du travail de Helweg) nous avons justement observé à la clinique pas moins de 3 cas où nous avons pu localiser la sensibilité du nerf juste en cet endroit où il n'y pourtant aucune musculature.

Pour ma part (Petrén) j'ai toujours consideré la pathogénie de la sciatique comme une question ouverte, puisque nous ne sommes pas encore parvenus sur ce point à des notions précises et definitives. D'autre part, voici déjà plusieurs années, Déjerine[1] a exposé sa théorie d'aprés laquelle les différents cas de sciatique doivent être considérés comme des affections radiculaires; et c'est pour cette raison qu'il a soutenu le rôle étiologique de la syphilis. En ces derniers temps quelques médecins suédois ont pensé que la cause de la sciatique doit être souvent cherchée dans des deformations de la colonne vertébrale; citons parmi eux Ljungdahl[2], Heuman[3] et Kahlmeter[4]. Les deux prémiers, n'ont pas apporté d'observations à l'appui de leur théorie; ils se sont contentés d'aperçus théoriques. Kahlmeter, qui nous a donné un travail important sur la spondylite déformante, a soutenu les mèmes idées, mais sur la question du rapport entre la sciatique et les déformations de la colonne vertébrale il n'a fourni aucune observation.

Comme la question de la pathogénèse de la sciatique semble toujours ouverte et que la question des déformations de la colonne vertébrale ou celle des enveloppes de la moelle épinière comme causes de la sciatique nous a semblé particulièrement digne d'attention, nous avons dans la clinique, au cours des dernières années, recueilli des observations sur un certain nombre de cas de sciatique afin d'apprécier la valeur de cettes hypothèses, tant au moyen de la radiographie de la colonne vertébrale que des ponctions lombaires.

Etudes radiographique des corps vertébraux.

Dans 80 cas de sciatique, la colonne vertébrale fut radiographiée. Dans 45 cas l'image de la colonne vertébrale était normale. Dans 25 cas apparaisaient de legêres déformations de la colonne vertébrale que l'opérateur — M. Edling, agrégé, chef de la section radiographie de l'hôpital — interpréta comme une spondylite deformante. Ces déformations consistaient en une legère exagération de la gouttière circulaire du corps des vertèbres, en une exagération des ombres angulaires projetées par le contour des corps vertébraux et en de petites néoformations osseuses sur ce contours; mais jamais dans ces observations on n'observa d'osteophytes en forme de griffe.

---

[1] Sémiologie des affections du système nerveux. Paris 1914.

[2] Svenska Läkartidningen, T. 16, p. 833, 1919.

[3] Ibidem, T. 17, p. 185 et 457, 1920.

[4] Svenska Läkaresällskapets Handlingar. T. 44, p. 69 (1918) et Svenska Läkartidningen, T. 17, p. 353, 1920.

Dans les 10 autres cas on diagnostiqua, également une spondylite déformante; mais les altérations étaient plus prononcées. Nous donnons ci-dessous les traits caractéristiques des images fournies par les rayons-X; mais, comme on le verra, on ne trouvera par ailleurs que des indications très brèves sur ces cas.

Observ. 1. 86/1918. Agriculteur, 68 ans. Soigné du $^{4}/_{1}$, au $^{22}/_{4}$ 1918. Plusieurs attaques antérieures de sciatique; la première date de 13 ans; la jambe gauche fut seule et constamment atteinte. Au moment de son entrée le patient éprouvait des douleurs depuis nov. 1917, devenues plus penibles dans ces deux dernières semaines; devait garder le lit.

Etat actuel: Signe de Lasègue avec une flexion à 40°. Douleur à la pression modérée au point d'émergence du nerf, sur le moyen fessier gauche et le long du nerf. Pas d'anesthésie ou de perte des reflexes.

Radiographie: Spondylite déformante manifeste des 3:e et 4:e vertèbres lombaires, qui présentant des gouttières latèrales très excavées et, notamment à droite, des saillies des augles en forme de griffe. Legères déformations analogues des 1:e et 2:e vertèbres lombaires.

L'affection fut longtemps rebelle au traitement. Traitement ultérieur par les rayons X. Amélioration à la sortie de l'hôpital.

Observ. 2. 970/1918. Mineur, 46 ans. Soigné du $^{21}/_{7}$ au $^{21}/_{9}$ 1918. Sciatique depuis 4 ans; au moment de l'admission éprouvait des douleurs depuis avril 1918 à la hanche droite et au bas de la jambe; boiterie.

Etat actuel: Signe de Lasègue avec une flexion à 35°. Douleur à la pression au niveau du fessier moyen et au point d'emergence du nerf. Reflexe achilléen normal.

Radiographie: Spondylite déformante prononcée se traduisant par une excavation très prononcée des gouttières 3:ème et 4:ème vertèbres lombaires et par des excroissances en fer de lance aux angles de la projection des corps vertébraux.

Amélioration à la sortie.

Observ. 3. 579/1919. Maçon, 42 ans. Soigné du $^{19}/_{3}$ au $^{15}/_{4}$ 1919. Souffre de la hanche droite depuis 6 semaines. Boiterie.

Etat actuel: Douleur à la pression sur le trajet du nerf sciatique gauche à la partie inférieure de la cuisse et dans le mollet. Pas de douleur à la pression au point d'émergence du nerf ou dans le moyen fessier. Signe de Lasègue avec une flexion à 45°. Pas de troubles fonctionnels comme conséquence de la lésion du nerf, pas de perte des reflexes et pas d'anesthésie.

Radiographie: Les 11:ème et 12:ème vertèbres dorsales présentent des déformations évidentes avec ostéophytes en forme de griffe sur la projection des contours qui se font face les uns aux autres.

A la sortie, plus de douleurs.

Observ. 4. 1148/1919. Hussard, 67 ans. Soigné du $^{17}/_{7}$ au $^{1}/_{8}$. Depuis 2 mois douleurs dans la jambe droite.

Etat actuel: Sensibilité prononcée du nerf sciatique sur toute sa longueur et dans le fessier moyen. Signe de Lasègue avec une flexion à 80°. Le sens musculaire pour les orteils[1] à droite réduit. D'ailleurs pas de trouble fonctionnel comme conséquence de la lésion du nerf. A la hanche droite légère diminution d'amplitude de la rotation en dehors.

Radiographie: la photographie des vertèbres lombaires fournit une image typique de spondylite déformante. On voit en effet les angles de la projection des corps vertebraux s'allonger et se recourber en forme de griffes qui forment cà et là de solides saillies osseuses. En outre forte excavation de la gouttière circulaire des vertèbres.

A la sortie, plus de douleurs.

Observ. 5. 1545/1919. Agriculteur, 56 ans. Soigné du $^{11}/_{10}$ au $^{19}/_{11}$. Depuis un mois, douleurs à la hanche droite.

Etat actuel: Signe de Lasègue avec une flexion à 50°. Forte douleur à la pression aux muscles du mollet et sur le trajet de la partie inférieure du nerf sciatique. Sensibilité modérée du moyen fessier. Peut-être légère diminution du sens musculaire pour les orteils droits; par ailleurs aucun trouble de la sensibilité.

Radiographie: spondylite déformante accusée des vertèbres lombaires dont les corps présentent une exagération des concavités latérales et de fortes néoformations osseuses saillantes, mais ont en général conservé leur hauteur normale.

A la sortie, bien portant.

Observ. 6. 206/1920. Ouvrier carrier, 32 ans. Soigné du $^{15}/_{1}$ au $^{7}/_{2}$. Depuis environ 3 mois le malade éprouvait à la hanche gauche des douleurs s'irradiant jusqu' à la jambe. Depuis ce temps, les douleurs ont augementé peu à peu.

Etat actuel: Signe de Lasègue avec une flexion à 80°, jambe gauche. Pas de sensibilité des nerfs ou de la musculature des fessiers.

Radiographie: le corps de la 12:ème vertèbre dorsale présente au niveau de ses angles inférieurs des néoformations osseuses très importantes. Les 4 vertèbres lombaires inférieures (2—5) presentent peut être une concavité plus grande de la gouttière circulaire; par ailleurs pas de déformations notables.

A la sortie, plus de douleurs.

---

[1] Par cette expression je comprends la faculté d'indiquer la direction des mouvements minimaux des orteils.

Observ. 7. 286/1920. Cheminot, 61 ans. Soigné du $^2/_2$ au $^{16}/_4$ 1920. En 1892 a été soigné pendant 4 mois à la clinique pour sciatique. Récidive en 1913; traité à la policlinique en octobre 1919. Nouvelles douleurs depuis fin décembre 1919.

Etat actuel: Signe de Lasègue à la jambe droite avec une flexion à 80°. Sensibilité au niveau du sacrospinal, du moyen fessier et du point d'emergence du nerf sciatique. La lordose lombaire ne s'efface pas dans la flexion en avant. Réflexes achilléens et rotuliens faibles aux deux jambes. La sensibilité à la douleur, à la témpérature et au toucher est quelque peu atténuée à la jambe droite, notamment à la partie médiane du mollet. Parésie manifeste des fléchisseurs dorsaux du pied droit. Wassermann negatif pour le sang.

Radiographie: Spondylite déformante assez prononcée à la partie lombaire et inférieure de la colonne vertébrale dorsale, avec légère scoliose lombaire convexe à droite; fusion entre le sacrum et les deux apophyses transverses de la 5:ème vertèbre lombaire.

Observ. 8. 465/1920. Curé, 50 ans. Soigné du $^1/_3$ au $^{17}/_3$. En mai 1918 éprouve un jour subitement dans la région du fessier gauche de violentes douleurs s'irriadiant tout le long de la face postérieure de la jambe. Amélioration progressive (à la suite de massages), puis disparition des douleurs. A partir d'octobre 1918 jusqu'à la fin de juin 1919 éprouve de nouveaux des douleurs, moins violentes cependant que lors de la prémière attaque. En octobre 1919 les douleurs reparaissent.

Etat actual: Lasègue négatif. A la pression douleur insignificante au niveau du moyen fessier et du nerf sciatique, à la cuisse et au mollet. Reflexe achilléen absent du côté gauche. Le sens musculaire pour les mouvements des orteils un peu incertain. D'ailleurs pas de perte de fonction comme conséquence de la lésion du nerf.

Radiographie: Spondylite déformante assez marquée des vertèbres dorsales inférieures et lombaires. La 5:ème vertèbre lombaire est la plus déformée; sa hauteur est notablement réduite et elle présente une gouttière latérale fortement excavée. Le disque intervertebras du côte de L_4 est moins haut qu'à l'état normal. Presque toutes les vertèbres présentent d'ailleurs des surfaces latérales, excavées et de petits ostéophytes en forme de griffes.

A la sortie, amélioration.

Observ. 9. 992/1920. Il s'agit d'un homme de 70 ans qui présente une coxalgie seuile typique. En outre existent les symptômes de sciatique, qui par conséquent à mon avis (P.) ne doit être considerée que comme sécondaire. Bien que ce cas, je pense, n'appartienne pas à proprement parler au groupe que nous étudions ici, je le signale cependant pour être complet, car il presentait une spondylite déformante bien marquée avec une légère scoliose convexe à droite des vertèbres lombaires et de la partie inférieure de la colonne vertébrale dorsale, un aplatissement de haut en bas de toutes les vertèbres, une augmentation de la largeur et de la concavité des gouttières latérales et des ostéophytes plus ou moins en forme de griffe au niveau des angles de projection des vertébraux. Entre la 10:ème et la 11:ème vertèbre dorsale, la 1:ère et la 2:ème vertèbre lombaire existent respectivement du côté droit de véritables jetées osseuses.

Observ. 10. 390/1921. Homme de 30 ans, qui à l'âge de 5 ans eut une coxalgie tuberculeuse gauche; la jambe gauche est plus courte que la droite; la mobilité de l'articulation de la hanche est fortement diminuée et les rayons-X présentent l'image ordinaire de la déstruction de la tête du fémur. En 1911 lumbago et peut être sciatique à la jambe droite. En 1919 on diagnostique une tuberculose du rein droit. Non opéré. Les symptômes rénaux ont disparu.

En juin 1920 lumbago, suive d'une sciatique droite. *Entré à l'hôpital* le 15 février avec les symptômes d'une sciatique droite. Signe de Lasègue avec une flexion à 45°. Pas de perte de fonction comme conséquence de la lésion du nerf.

La radiographie de la colonne vertèbrale montre une spondylite tuberculeuse guérie des 4:ème et 5:ème vertèbres lombaires avec une très forte destruction de ces vertèbres et du disque intervertèbral entre elles, si bien que ces vertèbres se sont soudées ensemble et que des points d'appui secondaires se sont formés entre ces deux vertèbres.

La sciatique du malade fut traitée de la manière ordinaire et évolua d'une manière absolument normale. A la sortie, le 24 mars, il n'y avait plus de signes de sciatique.

Ce n'est que pour être complets que nous avons présenté ce dernier fait; il mérite en effet d'être plutôt consideré comme le stade final de la guérison d'une spondylite tuberculeuse et non comme une spondylite déformante en l'acception ordinaire de ce terme.

Si donc nous laissons de côté l'observation 10 qui est de nature tout à fait différente et qui vraisamblablement ne doit pas être rangée ici, les altérations notées dans les 9 autres cas sont les suivantes: exageration de la gouttière circulaire du corps vertébral et ostéophytes en forme de griffe aux angles des corps vertébraux. De fortes saillies en cette dernière partie des vertèbres ne s'observèrent que deux fois (n:o 5 et 9). La déformation si importante et si habituelle de la spondylite déformante — les néoformations osseuses, au niveau des angles des corps vertébraux, et leur développement au point d'établir des jetées osseuses entre les vertèbres — fut signalée dans trois cas: dans le n:o 7 entre la 5:ème vertèbre lombaire et le sacrum, dans le n:o 9 entre la 10:ème et la 11:ème vertèbre dorsale et entre la 1:ère et la 2:ème vertèbre lombaire, dans le n:o 4 »ca et là». Dans deux cas (n:o 8 et n:o 9) des vertèbres ou des disques intervertébral présentaient une diminution de hauteur (dans le dernier cas toutes les vertèbres lombaires et dans le premier la 5:ème vertèbre lombaire ainsi que le disque situé au dessus.) Notons que l'un de ces deux cas (n:o 9) compte parmi ceux qui offrent des jetées osseuses.

Ceux qui sont tentés d'accorder une grande importance aux déformations de la colonne vertébrale dans la sciatique constateront peut-être avec satisfaction qu'elles existèrent proportionellement dans un grand nombre de cas. C'est vrai. Mais cette proportion est-elle plus forte que la moyenne de la spondylite· déformante au même age? Autant que je sache, les seules recherches statistiques se référant à la question sont celles de KAHLMETER (loc. cit.); elles figurent dans sa thèse. En étudiant des clichés »normaux» de la colonne vertébrale faits aux cas avec maladie de l'estomac ou des reins »il a trouvé de la spondylite déformante dans à peine 5 % des cas» mais au cours d'une série de recherches d'anatomie pathologique il a trouvé des malformations dans 17 % des cas. Par rapport aux observations radiographiques de KAHLMETER, la proportion de la spondylite déformante dans nos cas de sciatique est notablement supérieure à celle qu'il constata.

A cette comparaison on pourrait objecter que le diagnostic de la spondylite déformante est en général établi dans un nombre de cas proportionellement plus grand — avec une plus grande précision[1] pourrait-on peut-être dire aussi — à notre institut de radiographie (M:r EDLING) que dans la série d'observations faites par KAHLMETER. Je puis dire en effet (PETRÉN) qu'avec l'expérience acquise par l'observation des clichés faits aux cas avec maladie de l'estomac et du rein le diagnostic de spondylite déformante fut établi chez nous dans beaucoup plus de 5 % des cas normaux.

D'après mon expérience personnelle, car je n'ai pas fait de point une étude systématique, je dois dire aussi que je vois *très souvent* de faibles degrés de spondylite déformante chez des sujets normaux, par conséquent sans qu'il y a ait de sciatique, sans même qu'il existe des symptômes subjectifs ou des troubles qu'on puisse avec plus ou moins de raison attribuer aux déformations rachidiennes que montrent les rayons-X.

---

[1] C'est à dire que, pour faire ici le diagnostic, on exigerait moins de symptômes évidents qu'on ne fit dans la série de KAHLMETER.

Nous pensons donc que nos 25 cas de spondylite déformante légère ne confirment en rien l'opinion qui voit dans ces déformations un facteur étiologique de la sciatique, puisqu'il s'agit là, nous semble-t-il, d'altérations tout à fait banales. En ce qui concerne les 10 (ou 9) cas présentant des lésions plus marquées de spondylite déformante, la question d'une relation de cause à effet entre elle et la sciatique peut du moins se poser. Des déformations telles que la diminution de hauteur du disque intervertébral entre la 4:ème et la 5:ème vertèbre lombaire, et de la 5:ème vertèbre lombaire (n:o 8), la diminution de hauteur de toutes les vertèbres lombaires (n:o 9) ou la présence de jetées osseuses entre la 5:ème vertèbre lombaire et le sacrum (n:o 7) ou entre les vertèbres lombaires (n:o 4 et n:o 9), pourraient peut-êtreavoir une importance pour l'apparition de la sciatique. Observons néanmoins que cette dernière classe de patients, comparés aux autres, n'offrirent, en dépit d'une spondylite plus marquée, aucune manifestation clinique insolite.

Pour conclure nous sommes donc obligés de dire que les déformations rachidiennes, suffisamment importantes pour qu'il soit à la rigueur possible de leur faire jouer un rôle dans l'apparition de la sciatique, n'ont été remontrées qu'un très petit nombre de fois et en réalité rien que 4 fois (cfr les cas qui viennent d'être cités ci-dessus) parmi nos 80 cas. *S'il y avait même un lieu étiologique entre les deux affections, il faudrait alors admettre l'existence d'un autre facteur, afin d'expliquer le caractère passager des symptomes de sciatique en regard de la fixité ou de la progression des altérations de la spondylite déformante.*

Observons en effet que tous ces malades atteints de sciatique et de phénomènes plus ou moins marquées de spondylite déformante guérirent à la clinique de leur sciatique ou n'en sortirent tout au plus qu'avec de légers vestiges de leur affection (un peu de gêne à la hanche durant la marche ou les mouvements d'une assez grande amplitude). Il en fut de même pour tous nos autres patients considérés comme des cas de sciatique idiopathique (126 cas pendant la période que nous examinons ici, de 1918 à mars 1921).

Nos observations avec la ponction lombaire.

Au cours des dernières années nous avons pratiqué la ponction lombaire à la clinique chez 49 patients. A l'origine, je hésitais un peu à y recourir dans la sciatique; la raison en était cette opinion récente, qui d'ailleurs n'est pas du tout à rejecter, que c'est parfois au moins dans la colonne vertébrale que nous devons chercher les troubles inflammatoires étrangers au nerf et capables d'engendrer la sciatique. Si donc il existait des troubles inflammatoires d'une grande intensité, le noveau traumatisme (introduction de l'aiguille dans cette région) pouvait bien n'être pas indifférent. A la suite de cette opération cependant nous n'avons rien observé de plus que ce que l'on peut voir par ailleurs, car d'après notre expérience personelle les incidents consécutifs notamment les douleurs du dos ou de l'occiput se manifestent surtout chez les individus que se trouvent dans un état de nervosité prononcée.

Sur 49 cas avec ponction lombaire le résultat fut en réalité négatif en pas moins de 47 cas.

Cependant nous avons assez souvent observé une petite augmentation de pression, notamment

dans 1 cas	220 m.m.
» 1 »	210 m.m.
» 3 »	190 m.m.
» 2 »	185 m.m.
» 1 »	180 m.m.
» 1 »	175 m.m.
» 2 »	170 m.m.
» 1 »	165 m.m.
» 4 »	160 m.m.

soit dans 12 cas plus de 160 m.m. mais dans 37 cas 160 m.m. ou au-dessous.

La réaction de Nonne a toujours été négative dans ces 44 cas sans parler de 3 cas (parmi les 47) où se produisit immixtion de sang et où la réaction de Nonne fut incertaine. Aucune autre réaction concernant l'albumine n'a été faite.

Au sujet du *nombre de cellules* (toujours des lymphocytes, là où leur nature a été déterminée) les résultats furent les suivants:

dans 3 cas	0	cellule par m.m^3.
» 16 »	1	» » »
» 1 »	1—2	» » »
» 10 »	2	» » »
» 4 »	2—3	» » »
» 5 »	3	» » »
» 1 »	4	» » »

Dans les 7 autre cas une hémorrhagie récente s'était produite dans le liquide cérébro-spinal, ce qui nous empêcha de dénombrer exactement des lymphycotes. Même alors cependant (sauf une fois) nous avons fait le compte des globules blancs et des globules rouges. Les chiffres sont les suivants.

37	globules	rouges,	3	globules	blancs
440	»	»	5	»	»
450	»	»	29	»	»
1200	»	»	9	»	»
1300	»	»	3	»	»
4200	»	»	10	»	»

Dans les 3:ème de ces cas la proportion des globules blancs est assurement trop forte, mais on peut se demander si ce nombre de globules blancs ne tient pas à un mélange de sang au liquide cérébro spinal. On ne saurait donc affirmer que parmi les cas il s'en trouvat un présentent une augmentation du nombre des cellules dans le liquide cérébro spinal.

Dans ces 47 cas la réaction de WASSERMAN fut toujours negative avec le liquide cérebro-spinal.

Il résulte donc de ceci que nous ne sommes pas en état de décider s'il y a eu dans cas un certain degré d'augmentation d'albumine (étant donné que nous ne nous sommes pas servis de méthodes plus sensibles en vue de cette détermination); il en résulte aussi que *dans un certain nombre de ces cas la pression etait élevée* mais que le nombre de cellules ne dépassa qu'une seule fois (de 4 cellules) ce que je considère (PETRÉN) comme la limite normale, à savoir 3 cellules par m.m^3.; on pourrait cependent remarquer que selon l'expérience acquise à notre clinique on trouve en moyenne à l'état normal un nombre de cellules un peu plus faible qu'ici (ou pas de cellules du tout). Toutefois comme le nombre de cellules n'a dépassé qu'une seule fois ce que nous considérons comme la limite normale malgré que le nombre de cas considérés soit si eléve, *on ne peut conclure à une augmentation pathologique de cellules dans notre série.*

Il faut ajouter que parmi les cas avec hémorrhagie il y en eut deux où les globules rouges présentèrent l'altération épineuse. Le liquide centrifugé n'était cependant coloré dans aucun de ces cas. FROIN[1] qui a consacré une étude approfondïe aux différents problèmes concernant l'hémorrhagie subarachnoïdale a constaté que l'altération épineuse des globules rouges qui ont passé dans le liquide cérebro-spinal peut se produire três rapidement. Ces deux cas ne présentaient (tous les deux) que 3 lymphocytes par $m.m^3$. (respectivement pour 37 et 1300 globules rouges; voir le tableau ci-dessus). Comme il résulte de ce qui précède, la réaction de Nonne dans les deux cas était négative (de même que celle de WASSERMANN). J'arrive donc à conclure que même ces deux cas doivent être considérés comme des hémorragies provoquées par l'introduction de l'aiguille. Le liquide ne fut pas recueilli en différentes fractions; s'il en avait été ainsi la question aurait pu être résolue avec plus de certitude (INGVAR).

---

[1] Cité d'après INGVAR, Nouv. Iconogr. d. l. Salp. 1918, n:o 5 et 6.

Il reste cependant deux cas entre les 49 où la ponction lombaire ne donne pas de résultat negatif.

Dans l'un de ces cas (*observ. 11* n:o 438/1915, soigné du $^{18}/_4$ au $^{21}/_6$) il s'agissait d'un homme de 60 ans qui depuis 10 ans avait des douleurs lombaires sans pour cela travailler moins que d'habitude. En décembre 1914 douleurs à la hanche gauche qui s'étendent sur toute la longueur de la jambe, jusqu'aux orteils. Après une amélioration, des douleurs plus vives reparaissent en février 1915, et cette fois également du côté droit.

Etat actuel: Les parties inférieures des muscles du dos sont douloureuses ainsi que le point d'emergence du nerf sciatique et du moyen fessier. Signe de Lasègue avec une flexion à 75°; tout cela des deux côtés. Signe de Romberg légèrement positif; le sens musculaire un peu incertain pour les mouvements des orteils. Sensibilité de la peau normale. Le reflexe rotulien ne s'obtient pas du côté gauche mais il se produit des contractions dans les adducteurs de l'autre côté. Reflexes achilléens et reflexes pupillaires normaux. Marche sans caractère pathologique bien déterminé; toutefois elle dénote une certaine incertitude, lorsque les yeux sont fermés; le malade ne titube pourtant pas.

Le $^{21}/_4$: *ponction lombaire;* pression 170; réaction de Nonne positive; pas de cellules; réaction de Wassermann négative. Le même jour la marche semble plus normal, aussi bien les yeux ouverts que fermés.

Le $^{24}/_5$: Romberg 0.

Le $^{26}/_5$: une ponction lombaire donne une pression de 270; réaction de Nonne positive; pas de cellules; réaction de Wassermann négative.

Le $^{29}/_5$. Le malade sort de l'hôpital. Aucune indication sur son état. Cependant comme je (PETRÉN) ne me rapelle pas qu'un seul de mes nombreux cas de sciatique ait quitté la clinique sans être au moins à peu près guéri, nous pouvons admettre que cette fois il en fut de même.

Le malade avait été traité la première semaine par de l'aspirine, ensuite par de l'onguent mercuriel; il ne fut jamais soumis à la physiothérapie; par contre il avait gardé le lit.

On peut se demander tout d'abord s'il existait en l'espèce une maladie quelconque du système nerveux central. Cependant les troubles de la marche qui avaient été primitivement observés (et qui pouvaient être une conséquence des douleurs sciatiques) disparurent ultérieurement et le signe de ROMBERG devient négatif. Il n'y a donc pas de raisons décisives en faveur d'une affection du système nerveux central, mais en pareil cas *on ne peut nier* non plus *la possibilité d'une syphilis des méninges*, quelque importance que l'on attribue à l'absence d'une augmentation des cellules pour écarter le diagnostic de la syphilis.

L'autre patient (*observ. 12*, n:o 1638/1919), soigné du $^{2}/_{11}$ au $^{19}/_{12}$, était un homme de 23 ans qui, deux semaines avant son entrée à la clinique, au cours d'une promenade, éprouva de violentes douleurs lombaires et de violentes douleurs aux deux jambes. Les douleurs lombaires disparurent dans le courant de la journée, mais les douleurs des jambes s'aggravèrent, surtout pendant la nuit (sommeil troublé); elles était surtout vives à la partie latérale des jambes.

Etat actuel: Signe de Lasègue avec une flexion à 15°, des deux côtés. Forte douleur à la pression au niveau du moyen fessier et du nerf sciatique des deux côtés. Le malade marche le torse raide. Pas de troubles fonctionnels. Réaction de Wassermann négative pour le sang.

La ponction lombaire, faite le jour de l'entrée indique une pression de 205 mm. et donne 28 lymphocytes par mm^3; la reaction de Nonne est fortement positive et celle de Wassermann négative.

On conclut à la possibilité d'une syphilis des méninges rachidiennes et d'une sciatique consécutive. Aucun autre symptôme en faveur d'une syphilis ne put être découvert. Radiographie de la colonne vertébrale négative. Le malade fut traité l'onguent mercuriel, l'iodure de potassium et l'aspirine et ne fut soumis à aucun traitement physique; par contre, il fut rigoureusement tenu au lit.

Une *ponction lombaire* faite le $^{25}/_{11}$ donna une pression de 210 mm., 24 cellules, et la réaction de Nonne fortement positive. Lorsque le traitement par les frictions fut terminé, la ponction lombaire donna le $^{16}/_{12}$ une pression de 160 mm., 5 cellules, et la réaction de Nonne à peine positive. A ce moment le malade ne présentait plus aucun autre symptôme et rentra chez lui ($^{19}/_{12}$).

En ce dernier cas un diagnostic ferme est impossible; tout ce qu'on peut dire de même qu'après la première ponction lombaire, c'est que la syphilis, en tant que cause de la sciatique du malade, ne peut être exclue. Au contraire, *une affection syphilitiques des méninges rachidiennes semble tres vraisemblable.*

A ce propos citons en quelques mots l'observation suivante.

Observ. 13. Un homme de 20 ans (n:o 1185/1919) entre le 23 juillet à la clinique. Il raconte qu'à la suite de l'influenza, en octobre 1918, il eprouva des douleurs à la hanche droite et à la jambe, douleurs qui paraissent avoir été d'origine sciatique.

Dans la suite ces douleurs persistèrent, mais avec une intensité variable; après une période d'accalmie son état s'aggrava durant ces derniers mois.

A l'entrée à l'hôpital le signe de Lasègue apparaissait du côté droit avec une flexion de 45°; douleurs à la pression au niveau du nerf sciatique droit, du moyen fessier et des muscles du mollet du côté droit. Réflexes du tendon d'Achille positifs; pas de troubles sensitifs.

On diagnostique une sciatique et le malade est traité suivant les méthodes en usage à la clinique pour cette maladie pendant six semaines, mais sans qu'on n'obtienne aucune amélioration. M^r STENSTRÖM, agrégé, qui me remplacait, eut alors l'heureuse idée de faire une ponction lombaire qui donna 7 cellules par millimètre cube, une pression de 190 mm., la réaction de Nonne fortement positive et celle de Wassermann négative. En conséquence il soumit le malade aux frictions mercurielles et à l'iodure de potassium et supprima tout traitement physique. Lorsque le malade eut terminé cette cure, il lui fit 6 injections de salvarsan; après quoi le malade sortit guéri.

Il me semble évident que *cette observation milite* tout à fait en *faveur de l'idée que les symptomes de sciatique doivent etre considérées comme une conséquence de la syphilis.* Assurément le nombre de cellules présentes dans la liquide cérébrospinal n'était pas considérable; toutefois, d'après l'expérience recueillie à notre clinique, expérience qui porte sur un grand nombre de cas, ce liquide doit être considérée comme sûrement pathologique. De plus, ce fait que la réaction de Nonne était fortement positive avec une si faible augmentation de cellules, s'explique, à notre sens, avec la plus facilité par l'existence d'une syphilis méningée. D'après mon expérience courante (P.), la réaction de WASSERMANN négative même dans le liquide n'est qu'une bien faible argument contre la syphilis, toutes les fois qu'il y a augmentation du nombre des cellules et une réaction de Nonne positive. Par suite, il n'est incontestable que les résultats de la ponction lombaire plaidaient énergiquement en faveur de la syphilis. Ajoutons à cela, d'une part, l'inefficacité du traitement ordinaire de la sciatique, traitement qui dans notre clinique amenait cependant régulièrement et à coup sur la disparition des symptômes et, d'autre part, les effets du traitement antisyphilitique.

Pour en finir avec ce sujet rappelons le fait suivant.

Observ. 14. Homme de 64 ans (n:o 1412/1920). En 1903, syphilis. En 1919, soigné à la clinique pour ulcère syphilitique de la jambe et néphrite chronique. A ce moment réaction de Wassermann positive pour le sang et douleurs à la jambe gauche. Puis se retablit par ailleurs (evidemment pas de sa néphrite).

Le $^{8}/_{9}$ 1920, commencèrent à se manifester des symptômes aigus correspondant à une sciatique du côté gauche. Le malade gardait le lit, ne pouvait se tenir sur ses jambes. Entre à la clinique le $^{21}/_{9}$.

État actuel: Signe de Lasègue positif du côté gauche avec une flexion à 45°. Signe de Babinski positif des deux côtés. Pas de parésie ni d'autre trouble fonctionnel du côté du système nerveux. La ponction lombaire ne donna qu'une goutte de liquide sanguinolent. Dans l'urine traces d'albumine. Pression artérielle 130. Cylindres granuleux. Teneur du serum en déchets azotés 30. La radiographie montre une spondylite déformante de la colonne vertèbrale. Dans le serum, réaction de Wassermann négative.

Traitement: repos au lit, bains electriques au lit, aspirine, iodure de potassium et néosalvarsan. Le malade sortit le $^{27}/_{10}$ et ne présentait plus alors de symtômes (à l'exception de la néphrite). Le signe de Babinski avait disparu.

Comme la ponction lombaire échoua, il est impossible d'affirmer l'existence *d'une syphilis méningée rachidienne* et de lui imputer les symptômes de la sciatique. *Tout* cependant *paraît plaider en faveur de cette origine.*

Au sujet des constatations faites dans le liquide rachidien en cas de sciatique, je vais emprunter quelques citations à la littérature médicale, sans avoir la prétention d'être complet.

QUECKENSTEDT[1] a étudié 28 cas. Pour 24 de ces cas le nombre de cellules est rigoureusement indiqué; jamais il ne depassa 3 (si du moins je comprends bien la notation des tableaux). Par contre, la réaction de Nonne fut positive dans 2 cas et pour 4 cas on parle d'opalescence. La réaction de l'albumine d'après Nissl fut souvent positive. Aucun renseignement n'est donné sur la pression du liquide rachidien.

ESKUCHEN[2] sur 14 examens n'a trouvé augmentation ni des cellules ni de l'albumine.

SCHMIDT[3] a pratiqué la ponction lombaire dans 8 cas de sciatique et à part une faible augmentation de pression (au maximum 200 mm.), il n'a pas constaté d'altérations sensibles du liquide cérebrospinal.

---

[1] Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, t. 57, p. 316, 1917.

[2] Die Lumbalpunktion, Berlin u. Wien 1919.

[3] Medic. Klinik, 1910, N:o 19.

Dans la littérature médicale française on semble avoir accordé un peu plus d'attention à cette question, ce qui tient peut-être à l'opinion de DÉJERINE sur le caractère radiculaire de nombreuses sciatiques.

SICARD[1] rapporte qu'il a pratiqué la ponction lombaire dans 37 cas de sciatique et que l'examen cytologique a toujours été négatif; mais il a trouvé parfois une légère augmentation de la teneur en albumine.

RAIMISTE[2] a signalé 4 cas où la ponction lombaire révela une augmentation de pression. Dans un de ces cas il s'était produit une hémorrhagie récente dans le liquide cérébro-spinal; dans les trois autres qui ont pu être examinés à ce point de vue la réaction de Nonne était positive et dans deux de ces cas il y avait augmentation du nombre des cellulus. Si je comprends bien, l'examen fut fait d'après la vieille méthode avec centrifugation, méthode qui laisse place au doute. L'auteur declare que la syphilis n'avait rien à voir avec ces cas de sciatique, mais il n'appuie son opinion d'aucune preuve. Une erreur de sa part est donc très vraisemblable.

LORTAT-JACOB et SARABEAU[3] ont relaté 6 cas de sciatique qu'ils considèrent comme des sciatiques radiculaires, parcequ'elles offraient une anathésie du type segmentaire et ils signalent que dans un de ces cas il existait de la lymphocytose dans le liquide cérébro-spinal. Je n'ai pu découvrir si la ponction lombaire avait été pratiquée dans tous ces cas.

Dans leur monographie consacrue à cette question les mêmes auteurs[4] montrent, d'une part, combien la sciatique radiculaire est fréquente et, d'autre part, ils affirment que la syphilis en serait la cause habituelle.

C'est aussi l'opinion soutenue par DÉJERINE[5], le promoteur de la theorie de la sciatique radiculaire. Cet auteur, en collaboration avec REGNARD[6], a publié l'observation d'un malade présentant une forte lymphocytose et une augmentation de pression, phénomènes, qu'il impute à la syphilis. Ajoutons que dans ce cas existait aussi une paralysie complète de certains muscles de la jambe, symptôme qui n'a pas tient en aucune manière au tableau clinique de la sciatique et qui, de prime abord, devait faire songer à une autre forme de maladie.

FRANÇAIS[7] rapporte brièvement qu'il a pratiqué la ponction lombaire dans un grand nombre de cas de sciatique et qu'il a trouvé une augmentation d'albumine, bien qu'il y ait eu une très faible lymphocytose ou même pas du tout». Réaction de Wassermann toujours négative. Il n'y a pas d'autres renseignements.

---

[1] Revue neurologique, t. 23, p. 290, 1912.

[2] Revue neurologique, t. 26, p. 253, 1913.

[3] Revue de médecine t. 25, p. 917, 1905.

[4] Les sciatics et leur traitement, Paris 1913.

[5] Sémiologie des affections du système nerveux, Paris 1914.

[6] Revue neurologique, t. 23, p. 288, 1912.

[7] Revue neurologique, année 24, p. 368, 1917.

Nobécourt et Peyre[1] ont pratiqué la ponction lombaire dans des cas de sciatique »associée» et de rheumatisme cervical; dans 70 % des cas ils n'ont trouvé aucune ou rien qu'une légère réaction leucocytaire, dans 20 % une réaction moyenne et dans 10 % une forte réaction. Le nombre de cellules a cependant été moins grands que dans la méningite. Les recherches furent faites d'après la vieille méthode avec centrifugation; par suite il est impossible d'en juger le resultat.

Dans une autre circonstance *les mêmes auteurs*[2] ont communiqué leurs observatiens sur le même sujet et, d'après le compte-rendu, ils ont parlé de l'existence d'une augmentation de pression à la ponction lombaire.

De touts ces travaux il résulte manifestemment *qu'on rencontre des patients avec des symptômes de sciatique* et chez lesquels existe *une augmentation du nombre des cellules dans le liquide cérébrospinal;* nous-mêmes avons cité deux cas de ce genre (obs. 12 et 13). Pour ces deux cas il y a *de bonnes raisons* (pour le dernier elles sont même à notre avis tout a fait concluantes) *d'admettre que la syphilis fut cause de la sciatique.* En d'autres termes, il est *une affection syphilitique des mèninges spinales* à qui sont dus les symptômes de la sciatique. La même interprétation paraît applicable aux obs. 11 et 14.

D'accord avec la théorie de Déjerine, les auteurs français semblent très-portés à considérer nombre de sciatiques comme une affection radiculaire, souvent ou les plus souvent imputable à la syphilis. Déjerine déclare même expressément que la cause des symptômes de sciatique est à cherchér dans une affection des méninges. Si cette conception est juste, il est évident que la pourcentage des cas de sciatiques qu'on interprétera de la sorte doit être en relation avec celui de la syphilis dans une population donnée. Que si les auteurs français trouvent pour le pourcentage des cas ainsi expliqués un chiffre plus élève que le nôtre, à en juger par les malades de notre clinique, ce fait serait en parfait accord avec ce que nous savons de la diffusion différente de la syphilis dans des populations différentes. *Les observations que j'ai rapportées* (obs. 11—14) *sont* cependant *bien faites pour légitimer cette idée que certains cas de sciatique doivent etre expliques par la syphilis.* A mon avis, pour reconnaître cette forme de sciatique, un résultat positif de la ponction lombaire doit avoir au moins la même im-

---

[1] Bulletins et mémoires de la societé médicale des hôpiteaux de Paris, t. 33, p. 1127, 1916 cité d'après Revue neurologique 1917, p. 410

[2] Ibid. t. 32, p. 378, 1916, cité d'après Revue neurologique 1916, p. 662.

portance — et même en réalité une importance beaucoup plus grande — que la découverte des régions d'anesthésie du type segmentaire aux-quelles Déjerine a donné tant d'attention.

Quant aux sciatiques vulgaires, pour lesquelles nous n'avons pas à penser à une affection syphilitique des méninges spinales comme cause de la sciatique (les cas de nature syphilitique étant dus à une affection des méninges) doivent être à mon avis (PETRÉN) classés parmi les sciatiques secondaires), *le liquide cérébrospinal semble être régulièrement exempt d'une augmentation de cellules. En faveur de cette, opinion militent*, et d'une manière tout à fait décisive, *les observations de notre clinique* que nous avons rapportées ici étant donné surtout que nous avons trouvé de bonnes raisons de diagnostiquer la syphilis chaque fois qu'il y a une augmentation de cellules. Les renseignements que nous avons relevés dans la littérature médicale et qui semblent démontrer le contraire (à savoir qu'une augmentation de cellules accompagne la sciatique ordinaire) sont trop vagues pour qu'on puisse leur accorder quelque autorité. Par contre dans certaines de ces sciatiques, désignées ici comme *la sciatique idiopatique, on trouve* évidemment *et une legère augmentation de pression et un peu d'augmentation de la teneur en albumine.*

De tout ce qui précéde il est donc permis de conclure *qu'une inflammation évidente des méninges spinales fait défaut dans la sciatique vulgaire.* Quant à savoir comment on peut expliquer la legère augmentation de pression et la faible augmentation de la teneur en albumine qui se rencontrent parfois, il semble bien difficile d'avoir une opinion ferme à cet égard. En tout cas, il faut bien retenir ceci: en l'absence d'augmentation du nombre des cellules — et nous ne devons pas oublier l'extrême sensibilité de nos méthodes, en determinant le nombre des cellules de découvrir l'existence d'une inflammation des membranes — toutes conclusion sur l'existence d'une inflammation des membranes semble devoir être réservée.

From the Medic. clin. I to Stockholm.
(Chief physician: I. Holmgren).

A contribution to the clinical differential diagnosis of endarteritis mycotica on the trunk of art. pulmonalis.

By

ERNST SALEN.

The case described below, which, during the great influenza-epidemic in 1918, occurred in the medic. clin. I of the Serafimer Hospital, seems, from the point of view of differential diagnosis, to offer considerable interest, partly because of the rare occurrence of such cases, and partly owing to the difficulty in deciding clinically the differential diagnosis in certain forms of congenital heart disease. A short account of this case may therefore be of interest, and, at the same time, a short description of the microscopic appearances of the local changes will be given by Dr. O. Reuterwall.

History.

A. K., aged 16, a labourer. Had previously always been in good health and able to do his work. In his childhood he had been able to join in his comrades' games, without noticing any trouble from the heart such as palpitation, shortness of breath etc. During later years he had been employed as a servant, having sometimes to do rather heavy work, which he had, nevertheless, been able to execute without difficulty. No acute infectious diseases, such as scarlet fever, diphtheria, or articular rheumatism.

On the 8th of October, 1918, the patient fell acutely ill, after having felt cold and complained of headache the day before; he had at once to be confined to bed. Temp. about 39° C.; pain and tenderness all over the body; intense headache. Shiverings. Catarrhal symptoms referred to the upper air-passages: nasal catarrh, hoarseness, and a dry cough. Some days later, shooting pains in the right side of the thorax; the cough increased and he brought up a scanty, viscid sputum; temp. about 40°. This state continued until the 13th of October, when the patient was admitted into the med. dep. I of the Serafimer Hospital with the diagnosis: Influenza and vit. org. cordis. At the time of his falling ill, influenza was spreading pandemically (»Morbus Hispanicus»); there had been cases of it even in the patient's nearest surroundings.

Status presens $^{13}/_{10}$ 1918.

Slender stature. Length of body 165 cm. Weight 43.5 kgs. No hair on the pubis or in the axillae. Poor nutrition and badly developed muscles. Hoarseness. Pronounced dyspnoea. Lips and nose cyanotic. Pulse small, regular, 100 p. m. Temp. 40° C.

The mind clear. Subjectively headache; twinges of pain in the back, especially when breathing deeply.

Lungs. On the left side posteriorly, from the base upwards to the spina scap., dulness and weak breath-sounds. Along the left margin sounds like friction-sounds. Scattered over both the lungs, especially over the bases, rhonchi of various kinds.

Thoracentesis of the left side dorsolaterally in the 9th interspace: no exudate.

Sputum: mucous, scanty. Common cocci. No tubercle bacilli.

Heart: On percussion, left border just outside the left mamillary line; the right at the right sternal border. The cardiac impulse in 4th interspace, distinctly palpable, not heaving; increased dulness above the manubrium, and outwards in 2nd and 3rd left spaces. Over the whole praecordium there is heard a loud, prolonged murmur of a sawing character, chiefly systolic in time, and having its punctum maximum in the 2nd and perhaps 1st left space. Decreases in strength peripherally from here, much quicker to the right than to the left. In addition, a softer, fainter, diastolic sound distinctly distinguishable from the former, with the same localisation. A moderate systolic thrill over the left upper quadrant of the praecordium, of maximum intensity in 1st + 2nd interspaces just outside of the sternal margin. It is difficult to estimate the heart-tone because of the presence of the vigorous systolic murmur and of the agitated heart-action.

Abdomen: Nothing remarkable.

Urine: Traces of alb. on Heller's reaction. Almén's test negative. Amount of NaCl 2.36 pro mille. Ehrlich's diazo-reaction doubtful.

White blood corpuscles. 17,200 per cu.mm, of which 15,000 polynuclear, 1,700 mononuclear.

During the following four days, patches of bronchopneumonia developed in both lungs situated chiefly in the lower lobes. The dyspnoea became more pronounced. The sputum more abundant and more purulent. Temperature constantly about 40°. The amount of NaCl in the urine diminished to about one per mille. Ehrlich's diazotest strongly positive. On the 4th day, a critical lowering of the temperature from 40,7° to 36,3°; the pulse rate sank to 60—70. Then a general improvement began, which continued for 3 weeks. The temperature remained slightly subfebrile; then the morning temp. was about 38° and the evening temp. about 37, then the condition was reversed. The signs in the lungs cleared up, only a slight diffuse bronchitis remaining. The dyspnoea and the cyanosis vanished; the patient felt better from day to day. The amount of NaCl. increased to normal values (about 9—10 $^{0}/_{00}$), Ehrlich's diazo-test became negative. The leucocytosis disappeared. The local observations on the heart on the whole unaltered; it is noted on the $^{23}/_{10}$ that the systolic thrill had grown stronger, more prolonged, having its punct. max. in I_1 sin. but discernable on palpation in the whole I_1 (—I_V) as far as the head of the left humerus. The hoarseness passed away; the voice puerile (the patient states that his voice had not yet »broken»).

In the beginning of November, almost daily recurring shiverings were noted; the difference between the temperature of the morning and that of the evening grew more considerable; the latter now remained constantly higher, between 39—40°, the morning temperature about 37°. The dyspnoea increased and was at times very pronounced. The condition of the lungs presented, besides scattered rhonchi, from time to time, smaller patches of bronchopneumonia. The sputum, up till then scanty and mucous in character, then became more abundant and slightly purulent; tubercle bacilii were not to be found in spite of frequent examinations.

The state of the heart was in the beginning on the whole unaltered; but during the month of November, the systolic thrill as well as the systolic bruit little by little increased considerably in intensity. On palpation the former could now be discerned over the greater part of the left praecordium, laterally as far as into the axilla; punct. maxim. in the left I_1 (I_{II}). The blowing murmur was now strongly audible also over the greatest part of the dorsal region of the thorax, of maximum intensity on the left side immediately inside (towards the median line) of the median scapular border, on a level with the spina scapulae. This murmur was also audible on auscultation over the carotids, the most marked on the left side, but almost as well marked — at least on the *left* side — even if the stethoscope was placed to the side of the vessels, in the fossa supra-clavicularis.

On the $^{8}/_{11}$ there is noted: no bulging. Over the upper left praecordium and in jugulum, there are visible pulsations. Apex-beat in I_4, not heaving. The pulse rate about 100 p. m., regular, small. Blood-pressure 90 syst., 60 diast. (mm Hg). Number of leucocytes normal or somewhat high: 6,000—8,000 per cu.mm; showed an increase by degrees; in the beginning of December about 12 000, being relatively resp. absolutely polynuclear. The number of the red blood-corpuscles and the amount of haemoglobin showed nearly parallely sinking curves with colour index about I. From having been, at the moment of the patient's admission into the hospital, 4.3 mill.

per cu.mm resp. 90 % (according to Sahli's hemoglobinometer), the corresponding values were, in the beginning of January, 3.5 mill. and 63 %; in the beginning of February 2.9 mill. and 55 %.

In the middle of November (on the 18th), enlargement of the spleen was noted on percussion; on the 27th of November, the lower margin of the spleen was palpable three fingers breadth below the costal margin, of firm consistence. On the 7th of December sudden shiverings, intense pain and ache in the region of the spleen; pronounced dulness in the whole of Traube's space; on palpation, the spleen was very painful on pressure. The symptoms cleared up in a few days. The same symptoms recurred on a later occasion, on the 16th of January, and passed off after 4—5 days.

The fundi showed, on repeated examination, no pathological changes. Petechiae or rashes were not observed. In the urine, Heller's nitric acid test and the diazo-test were negative during this time. Blood-cultures were repeatedly undertaken; twice (on the 25th of Nov. and the 15th of Dec.) a spread growth was obtained on agar plates, consisting microscopically of small grampositive cocci.

With some smaller variations, the state of the patient remained as now described until the beginning of March, when a permanent deterioration set in. The pulse rate rose and now remained about 120 p. m. The temp. fell and showed during the last 14 days extremely low morning-temperatures, sometimes as low as 34.8° C. and evening temperature only rarely reaching up to 37° C. The cyanosis became considerable. The dyspnoea increased, with paroxysmally occurring violent attacks. The sputum was during the last months several times blood stained. The superficial veins in the neighbourhood of the left clavicula dilated. Moderate oedema was noted. The diazo-test strongly positive. The changes in the lungs as before, with diffuse bronchitis and reappearing small patches of bronchopneumonia. As to the local observations on the heart, they were on the whole unaltered; on the 10th of March it is noted, that the loud systolic murmur has distinctly its punctum maximum in the left I_{I}, whereas the diastolic one is the strongest in the left I_{II} (I_{III}). On the 4th of April, it was noted that the murmurs had increased in strength, and besides, an irregular arrythmia had occurred.

The weight of the body, being at the time of the admission 43.5 kg. was, at the end of March, 35.5 kg. During the last weeks there was an increase to 37.5 kg. (oedema).

After having been in a somnolent state, the patient died on the 8th of April.

With regard to the treatment, the patient was given, besides the usual heart stimulants, during the first acute period of the illness, influenza serum; further intravenous injections of colloidal silver-preparation (»Gox») and mercury bichloride-solution were tried. During two longer periods, treatment with autogenous vaccine.

During the patient's stay in the hospital, the thorax was twice submitted to Röntgen-examination. The first time, on the 19th of Nov.

1918, the following report was given: Extent of the diaphragmatic movement and sinus without remark. In the hilus on the left side there is a solid, diffuse, rounded thickening of even structure, the size of a small hen's egg, in all probability an enlarged gland. Outside of and around this, on a space as broad as 2—3 cm. a diffuse thickening of speckled ground texture, and extending from $\mathrm{I_{I}}$—$\mathrm{C_{IV}}$. anteriorly (central pneumonia).

In the hilus on the right side, over the median portion of $\mathrm{C_{III}}$, there is a rounded, diffuse thickening (gland) of the size of a hazelnut, and around the right hilus a mossy texture of bronchi, probably caused by stasis. The largest shadow of the heart-area 10 cm., of which 7.5 cm. to the left and 2.5 cm. to the right of the median line. *It was impossible to determine the boundary upwards to the left,*[1] because of the covering condensation in the hilum.

On renewed Röntgen-examination on the 4th—6th of February 1919, the report was as follows (Dr. Å. ÅKERLUND): The arch of pulmonary artery bulged out considerably in an abnormal way, showing strong systolic pulsatory dilatations following those of the ventricles also visible in the first oblique projection. Röntgen-diagnosis: Ductus arteriosus Botalli persistens.

On the right side there appears a gland-shadow of the size of a date, and surrounding it, on an area of the size of an open hand, a mossy, finely speckled structure of lung, which might perhaps be only a condition of stasis. The movements of the diaphragm and the sinus are free.

On a projection undertaken later ($^{11}/_{2}$), the pouch of the arterial arch to the left, mentioned in the report of the above Röntgen examination, was observed to be unaltered, about the size of a hen's egg, showing distinct ventricular systolic pulsations

Autopsy ($^{8}/_{4}$): Besides the changes in the heart and pulmonary artery, which attract our special attention and which will be more accurately described below, the following were the principal facts wisible.

Numerous petechiae. The subcutaneous veins dilated, distinctly noted on the upper portion of the thorax, and on the arms and the neck.

Abdomen: 600 gm. of a thin yellowish fluid. The peritoneum and the omentum without remark.

Spleen: Attached to the peritoneum by a few adhesions. Firm to touch. Much enlarged (weight 850 gm). Colour blue-red. The capsule thin, smooth, shining, having in some places, however, grey-yellow fibrinous patches. At the hilum 6 — 8 firm gray-red lymphatic glands of the size of a pea or a bean. Close to the hilum and at the left pole, two excavations of yellowish colour, as large as a farthing, firm and sharply marked off from the surrounding tissue by a dark border-zone. On cutting into the parenchyma, the resistance is greater than normally. Section dark brown-red, the trabeculae not particularly noticeable. On scraping, a small quantity of viscid matter is obtained. The follicles appear as grey knots of the size of a pin's head. From the hilum towards the cortex, over the middle of the spleen and in the left portion of the organ and as far as the above mentioned yellow-coloured excavations, the parenchyma is of a darker blue-red colour, somewhat sharply differentiated from the surroundings. On cutting into the excavated parts, there are seen yellow wedge-shaped areas, nearly the size of a nut, firmer than the surrounding tissue and well defined. Surface of section smooth, not friable.

---

[1] Italics by the author.

Intestines without remark. *Mesenteric* glands not enlarged.

Left kidney. Weight 200 gm. The capsula adiposa feebly developed. The capsula thin, easily loosened. Section pale, border of section somewhat swollen; is normally translucent. The boundary between the cortex and the marrow is not marked with normal clearness. The colour of the cortex is yellow-grey; here and there punctate and linear hemorrhages. Colour of marrow somewhat more blue-red. Distinct texture of the pyramids. The glomeruli not clearly defined. The columns of Bertin are not swollen.

Right kidney: Weight 220 gm. Presented principally the same changes as the left.

Suprarenal bodies: nothing noticeable.

Ureter, *urinary bladder*, *prostate* and *seminal vesicles* without remark.

Rectum: nothing to note.

Stomach: on the mucosa here and there punctate hemorrhages. For the rest nothing to note.

Duodenum: without remark.

Liver: Weight 2100 gm. The serosa smooth and shining, translucent. Surface of section turbid and granular, of a lighter colour than normal. On pressure a small quantity of dark blood exudes. Structure of liver inverted. No fat on the knife. Consistence of normal firmness.

Gallbladder without remark.

Pancreas: Weight 110 gm. Pale gray-white. Section of a pale gray-red colour; acini distinctly appearing.

Brain: Beneath the pia, above the parietal portions of the two hemispheres, extensive hemorrhages, which are most pronounced over the right hemisphere, where they extend downwards over the temporal lobe. For the rest nothing to note.

Hypophysis without remark.

Thoracic cavity: On removing the thoracic anterior wall, less of the pericardium appears than usual. The borders of the lungs anæmic, retracted on both sides. In both pleural sacs, a small quantity of light yellow, thin, somewhat turbid fluid. On being cut open, the pericardium shows no hemorrhages, nor any increased injection of the vessels; it is everywhere smooth and shining; contains 4—5 spoonfuls of light yellow, slightly turbid, thin fluid. Left lung posteriorly somewhat adherent, but yet easily removed. Right lung quite free.

Organs of the throat, cardiac vessels, heart and lungs are taken out all together.

Lungs: pale, anæmic. Consistence firmer than normal, especially in the lower posterior parts. Pleura showing everywhere a smooth and shining surface with here and there, small scattered hemorrhages, of the size of a pin's head.

Right lung: Section grey-red, finely granular. Consistence firm and tough, nowhere friable. The parenchyma yields on pressure a small quantity of blood-coloured, clear, frothy fluid. These changes appear most markedly in the upper lobe.

Left lung: Section of a lighter red colour in the upper lobe; in the lower lobe there are, besides, dry areas of the size of a pea or hazelnut, irregularly shaped, of a darker red hue and somewhat protruding above the surface. Yields no fluid on pressure.

In the hilum of both lungs, enlarged glands, the size of a walnut, having a grey-red greasy surface, on section.

The mucous membrane of the larger bronchi light red; for the rest nothing to note. The mucous membrane of the trachea and the larynx pale; otherwise without remark. Also the pharynx.

The aorta was cut loose from behind. No adhesions to the arteria pulmonalis. *The Ductus Botalli remaining in the form of a ligament of ordinary appearance.*

The heart somewhat larger than the fist of the corpse; consistence somewhat firm and tough. The pericardium everywhere smooth and shining. The heart having the ordinary cover of fat. In the *right* ventricle a small quantity of fluid blood and blood-clot. The wall of the right ventricle measures at the base 10 *mm*. The tricuspid ostium of usual width; its valves normal.

Left ventricle empty. Its wall at the base 15 mm. The bicuspid ostium of usual width. Its valves without remark. Heart-muscle slightly grey-red, turbid.

The greatest interest was attached to the changes in the orifice and trunk of art. pulmonalis (see fig. I) and also those confined to the aortic orifice, for which reason a more detailed description of these, made after removal, follows here below.

Macroscopical examination (the author).

The pulmonic orifice obstructed; the valves *four* in number, of which two somewhat larger lateral ones, alternating with two somewhat smaller ones, one in front, the other posteriorly. On the right lateral valve, very considerable irregular polypoid layers of a grey-red colour, rather firm to the touch. The layers project like excrescences over the free border of the valve a good way up into the lumen of the artery; the valve sinus filled up by similar vegetations. The valve itself considerably thickened without any greater retraction. The free borders of the valves and their adjacent parts thickened, with destruction of the normal configuration of the free borders.

The pulmonary artery nearest to the orifice shows macroscopically no changes. Its width, after having been slit up, is, 1 cm above the orifice, 5.5 cm: $1^1/_2$ centimeter above the orifice the vessel is dilated and has, somewhat below the bifurcation, a width of 9.7 cm The dilatation passes diffusely into the likewise markedly dilated proximal opening of the left main-branch, forming together a rounded and rather defined pouch to the left. Also the commencing portion of the right main-branch somewhat dilated. The angle between the two arterial branches nearly obliterated.

Those portions of the wall of the pouch, which macroscopically are not pathologically changed, show an obvious diminution of the thickness of the wall. $1^1/_2$ cm above the ostium, on the front of the pulmonary artery, corresponding to half its periphery and continuing on the front wall of the left main-branch, there are huge excrescences of a red grey-white colour; the deeper-lying portions are of a rather firm consistence, though, firmly united with the wall of the vessel, while the coarse layer of the surface has a more sticky consistence. On section, the wall of the vessel is in these places much thickened, elastically firm, without any normal wall-structure being apparent.

The vegetations continue into the main-branches as finger-thick thrombi, lying free in relation to the wall of the vessel.

Aorta: three valves of usual size and position. The posterior and the left one having the sinus and the loose borders free; on their surfaces, which are turned to the ventricle, some smaller, thin, easily loosened membranous layers. The right valve having the sinus free; the side portions of the flap of normal appearance. In the upper and middle portion of the valve, on the surface looking upwards, an aperture 3 mm in diameter, through which the sound is easily passed into a bagshaped growth extending from the downward surface of the flap, and appearing from the side of the ventricle as a red-grey, to the touch almost cartilaginous growth, the size of a pea. The width of the aorta at 1 cm above the ostium, 5.8 cm (slit up). Its inner side everywhere smooth and shining.

In the hilus of both the lungs, a number of rather firm lymphatic glands as large as almonds.

Microscopical examination (Dr O. REUTERWALL).

A longitudinal-section from a macroscopically intact place of the wall of the trunk of the pulmonary artery shows a thickening of the intima, of Jore's hyperplastical type, in thickness about one tenth of that of the media and consists of rather strong elastic lamellae, although none so strong as elastica interna. On specimen — stained with haematoxylin-van Gieson — there appears in the thickening of the intima cell-nuclei laying in the longitudinal direction of the vessel, partly lengthy, oval, partly staff- or quillshaped. The elastic lamellae of the media without remark. No cell infiltrations in the media or in the adventitia.

Section through the area, where the thrombotic layers are to be found. In these areas there are to be seen microscopically more or less pronounced deteriorations of the intima and the media, and a proceeding organisation of the thrombus-mass. On specimen, stained by Gram, in the thrombus-masses here and there masses of Gram-positive cocci. The thrombotic layers consist of slightly granular, reticularly disposed trabeculae, that stain red by eosine, yellow by van Gieson. In places the leucocytes are numerous, in certain places very numerous with very little prominent interposed trabeculae. However, there is nowhere any abscess formation. In the cavity under the covering thrombus, a layer of vascular connective tissue, in places as broad as the intact media. In certain places, the media is well conserved with a rather small number of round cells and with little observable separation of the lamellae by connective tissue. The lamellæ seem here well conserved on elastin-stained section. In other places, only a few elastic lamellae remain; the rest of the media replaced by vascular connective tissue in which, on elastin-preparation, débris of lamellae are to be found. In single places, a complete penetration of the media, with plugs of vascular connective tissue projecting from the adventitia. On elastin-preparations, there are in these places only single fragments of lamellae. The adventitia of a considerably increased breadth, 2—4 times that of the media, with large patches of round cells and noticeable increase of the connective tissue. — In the larger branches of the pulmonary artery at the bifurcations thickenings of the intima with little visible formation of elastic lamellae, rather a loose, elastic network.

Myocardium (frozen section, Haematoxylin-Sudan-stained): no fatty infiltration of the cells of the heart muscles.

Microscopical: P. A. D.: Thromboendarteritis infectiosa subacuta arteriae pulmonalis.

As to the clinical diagnosis, the case was considered, when the patient was admitted, to be acute influenza with lung complications. The acute onset at a period when the influenza had become epidemic, cases occurring simultaneously in the nearest surroundings of the patient, were facts which suggested a priori such a supposition. Besides, the disease beginning with symptoms, which, during the great influenza-epidemic 1918—19, had been considered so to say typical; that is: an acute illness after some days of malaise, headache, aches and pains in the whole body, in general high fever, 39°—40°; catarrhal symptoms from the upper air-passages. Not infrequently, somewhat later, fugitive pains, acute bronchopneumonia, often of the »wandering type», and in general confined to the inferior portions of the lungs. The amount of NaCl in the urine descending to low values, sometimes a positive diazo-test. After about a week, persisting, not infrequently critical falls of temperature and then, by degrees, a subsiding of the physical signs in the lungs. This picture of the disease corresponds well with that of the case related above and it seems to authorize the diagnosis epidemic influenza (type of 1918—19). The pronounced leucocytosis, noted at the time of admission, might here have been caused by the lungcomplications. which had then already set in.

As to the cardiac symptoms, existing at the time of admission, it was then considered that these ought to be interpreted as signs of a congenital lesion. But, when the changes in the lungs, however, disappeared later on. and the temperature, after having been for some time subfebrile, took an excessively intermittent, hectic character; when besides, the local heart symptoms, instead of decreasing in intensity after the first acute period of the illness, as might have been expected, showed on the contrary a tendency to increase, these facts naturally suggested the possibility of an acute malignant endocarditis, being probably localized at the pulmonary orifice. The primary congenital anomaly might then, as being a predisposing factor, make the unusual localization more probable.

Already all the local phenomena found with regard to the heart were facts pleading clinically in favour of a localization to the pulmonalis: the dullness in the I_{II} sin., already noted at the moment of the admission. the thrill and the later occurring pulsations being localized to the left of the sternum; the character and localization of the murmurs; the lack of any signs of hypertrophy on the left side, such as heaving apex beat, the relative heart-dulness extending to the left, etc. All these are facts, which taken together give a strong support to the supposed localization, whereby the recurrent attacks of bronchopneumonia are also explained. To this must finally be added the results of the Röntgen examination, which certainly refer the aneurismal expansion to the pulmonary artery. The above noted Röntgen-diagnosis »Duct. arterios. Botalli persistens», might be explained by the fact, that a persisting ductus is one of the more common causes of an aneurism resp. a more considerable dilatation of the trunk of the Pulmonic artery, at the age in question here (HENSCHEN,[1] POSSELT[2]); and this circumstance has here equally strongly influenced the clinical aspect of the case. Still, it ought to be remarked here, that the shadow, observed on the Röntgen-photo in such cases, seems less frequently to have the form and the size appearing here, more circumscribed, rounded, of the size of a hen's egg, but appears mostly as an oblong, narrow quadrangle (»band-shaped») lying along the left sternal border on a level with the upper interspaces (Vierordt[1]).

---

[1] Das Aneurysma Arter. Pulmonal., Volkmann's Vorträge 422 423, 1906.

[2] Die Erkrankungen der Lungenschlagader, Ergebn. d. Allg. Path. u. Path. Anatomie. 13: 1, 1909.

Lastly it must be pointed out, that the common signs of an ulcerative endocarditis in the left side of the heart and especially in the aortic orifice, are not to be found here (petechiae, changes of the fundi, exanthema, etc.). The only symptoms in the clinical picture, which ought perhaps already clinically to have been interpreted as an indication of such a fact, are the above related attacks of shivering together with intense pain in the region of the spleen, which, to judge from the post mortem finding, have really been caused by emboli in the spleen, probably due to the endocarditic process in the aorta.

In judging this case, there are several conditions in the history, which also offer a certain interest. As it appears, the patient had never, before the acute seizure observed any trouble whatever from the heart. As a child he had without any difficulty been able to join in all sorts of games etc. and later, according to his own statement, he had executed often very tiring manual work. He had always felt well and never remarked any shortness of breath or other symptoms pointing to a abnormal action of the heart. Yet it may be erroneous to exclude, for this reason, the possible existence of a congenital anomaly, persisting ductus or the like (see, among other authors, Vierordt). Certainly, larger anomalies seem often, and slighter ones not seldom, to show subjective symptoms already at an early age; but numerous exceptions show distinctly, that no very great importance ought to be attributed to the lack of such early symptoms (see a. o. A. Josefson's case![2]). Nevertheless, the lack in the history of a previous infectious illness, considered in connexion with the local phenomena found in the heart at the moment of the patient's admission into the hospital, and then with special regard to the shortness of the time, during which he had been ill before, must be considered as speaking greatly in favour of the existence of a congenital or early acquired lesion. There is also another circumstance in the history, which may also be considered as supporting this fact, namely the patient's bad physical development. This fact evidently appears from his general condition: the low figures of weight and height in proportion to the age; the lack of secondary sexual signs; the slight habitus. That such physical backward development is not uncommon in connexion with congenital anomalies of the organs of circulation, is best proved by a series of such cases described in literature.

---

[1] Die angeborenen Herzkrankheiten, Wien 1898.

[2] Nord. medic. Ark. 1897, N:o 10.

It might be of interest to give a short description here of the group of symptoms, which HENSCHEN (l. c.) in his well-known work about the extra-pulmonary pulmonalis-aneurism. has enunciated as being needed for determining this diagnosis (uncomplicated aneurism).

1) Serious stasis-phenomena, cyanosis, shortness of breath (and bloody sputum); sometimes pain over the sternum.

2) Prominence of the 2d (3d) left costal cartilage or the 2d intercostal space, with dulness above this area, and also a shadow on Röntgen photo.

3) Marked pulsations and distinct thrill in the 2d left intercostal space.

4) Blowing or very loud, distinct systolic bruit, with punctum max. in the left I 2.

5) Hypertrophy and dilatation of the right side of the heart,

6) but none or very slight similar signs in the left side (apex beat feeble, faint; the relative heart-dulness not outside the mamillary line).

7) The usual indications of an aneurism of the aorta are lacking (dulness to the right, pulsus differens, paralysis of nervus recurrens, etc.)

However, HENSCHEN points out, that not infrequently this group of symptoms is more or less incomplete; further, that not infrequently new symptoms appear, making the appearance of the disease atypical and rendering the diagnosis more difficult. Often they are caused by the simultaneous occurrence of other abnormalities of the heart, congenital or acquired. Among the former the most common is perhaps a persisting *Ductus* Botalli.[1] It ought perhaps to be remarked that HEN-

---

[1] HENSCHEN has, on the basis of the vast statistics, which he has collected regarding the occurrence of pulmonalis-aneurism, proposed two groups: the one

SCHEN, in his diagnostic estimation of the different symptoms, has not attributed to the Röntgen examinations the importance to which these may *now-a-days* claim.

As to the picture of symptoms presented in a persisting Ductus Botalli, it seems to be, if possible, still more varying. VIERORDT (loc. zit.) enunciates the following complex of symptoms as the most typical one:

1) Hypertrophy of the heart with voussure.

2) Vigorous systolic (and event. a feebler diastolic) bruit with thrill in the 2d left intercostal space; is propagated upwards into the vessels of the neck.

3) Later on, but comparatively suddenly occurring morbid disturbances in persisting anaemia or, at all events, a strikingly late occurring cyanosis.

4) A bandshaped extension of the cardiac area shown in the Röntgen-photo, which corresponds with the dulness obtained clinically.

As other not infrequently occurring symptoms, there are noted: fits of vomiting, haemoptysis, accentuated 2d pulmonalis sound, pulsus paradoxus etc. As to the propagation of the systolic bruit upwards into the vessels of the neck, some authors point out its being propagated more vigorously on the *left* side than on the *right;* further its being strongly audible over the dorsum, having there its punctum maximum between the vertebral column and the median border of the left scapula (on a level with the 3d and 4th thoracic vertebrae). FRANCK attributes to such a condition a diagnostic importance. Accordingly there can scarcely be here a question of any *typical* group of symptoms in the real sense of the word; and if we add the usual simultaneous occurrence of complicating factors: stenosis resp. atresia of the pulmonalis or the aorta, aneurism of the pulmonalis etc., and lastly, secondary endocarditic pro-

---

embracing the pulmonary aneurysms occurring in younger persons (at the age of 20—30 years), mostly in women, where they are nearly always connected with congenital anomalies of one kind or another p. e. persisting ductus, *supernumerary valves in the pulm. orifice* etc. The second group, comprising elder persons, (above 40 years), principally men, where the aneurism is considered to be caused by pathological alterations of luetic origin, localized to the pulmonary vessels or their surroundings.

[1] According to GERHARDT, who first directed attention to this fact, the cardiac-dulness is bandshaped, extending like a narrow quadrangle from the normal cardiac-dulness upwards to the 2d (1st) intercostal space along the left sternal border. (See also ZINN).

cesses, these naturally render the clinical diagnosis still more difficult.

If we now compare the picture of symptoms in the above related case with those here detailed, it will easily appear how tempting it must have been to make the here determined diagnosis: persisting ductus with secondary aneurism and disposition to an ulcerative endocarditis, localized to the pulmonalis.

The anatomico-pathological changes unite to explain, without difficulty, the clinical symptoms. The strength and length of the systolic bruit, its increase in intensity during the time of observation and the displacement of its punctum maximum upwards to the left I_{I} seem to get a natural explanation by the presence of the endocarditic process in the pulmonalis orifice and the progressing endarteritis in the vessel. The latter changes, together with the aneurismal dilatation, make it equally easy to understand the presence of the thrill, in the beginning rather faint and then increasing more and more in intensity, and also its maximal localization; further the dulness and the occurrence of pulsations in the left I_{I}-I_{II} (-I_{III}). The diastolic bruit on the other hand, the punctum maximum of which remained unaltered in the left I_{II} (-I_{III}), might certainly, at least partly, have been caused by the ulcerative endocarditis at the pulmonic orifice. Whether and how much the valvular anomaly in the pulmonary orifice may have contributed to its origin, might be rather difficult to determine. The sepsis, the very intermittent fever, the reappearing bronchopneumonia, the persistingly remaining bronchitis are easily explained by the nature of the infectious process. And lastly, regarding the endocarditic processes localized to the aortic orifice, the local symptoms, which these might with great probability have caused, seem to have been entirely passed over, because of the great intensity of the other local symptoms

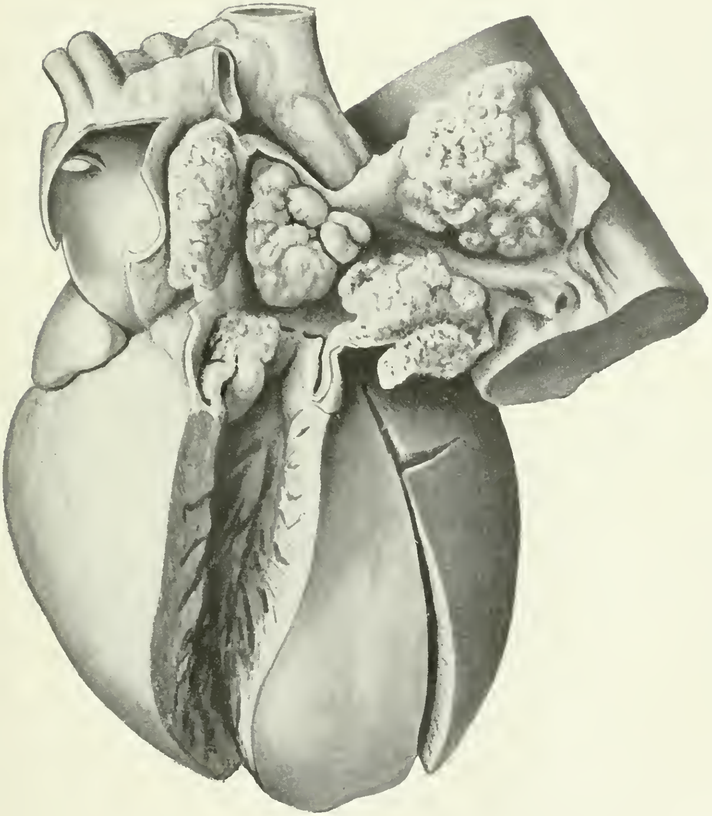


Fig. I.

R
81
A46
v.55
Biological
& Medical
Serials

Acta medica Scandinavica

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

STORAGE